

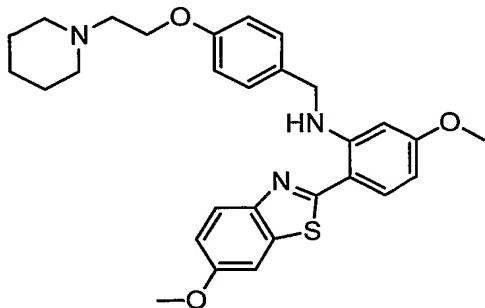
5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニルアミンと、1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例116の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル]アミン60mgから、下記実施例364の合成法に準じて合成し、標題化合物を25mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.40 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H), 2.36-2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.28 (d, 1H).

ESI-Mass: 476 [M⁺+H]

15 実施例318

[5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン

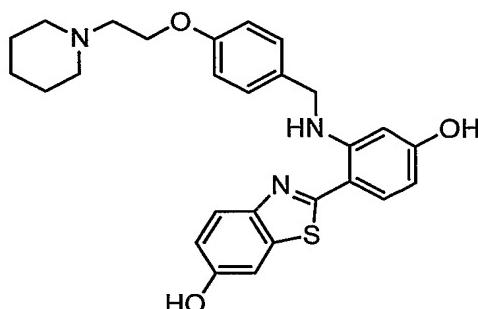


5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミン4.73mgと、4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアルデヒド4.84mgを、テトラヒドロフラン6ml、ジクロロメタン4mlおよび酢酸4mlに懸濁し、ボラン-硫化メチル錯体0.18mlを加え、室温で6時間攪拌した。氷冷下濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を1.32mg得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 4H), 2.47-2.54 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.40 (brs, 1H).

15 実施例319

2-[4-(2-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]フェニル)ベンゾチアゾール-6-オール



[5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 1 3 2 mg から、下記実施例 3 6 4 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.4 mg 得た。

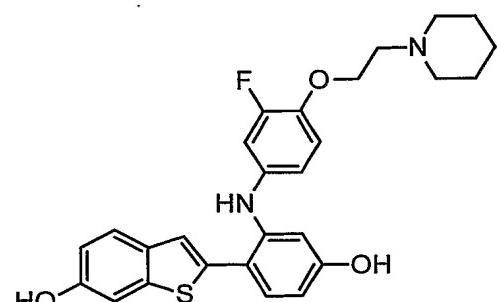
5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.40 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 9.22 (brs, 1H).

ESI-Mass; 476 [M⁺+H]

10

実施例 3 2 0

2-{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]-4-ヒドロキシフェニル}ベンゾ[b]チオフェン-6-オール



15

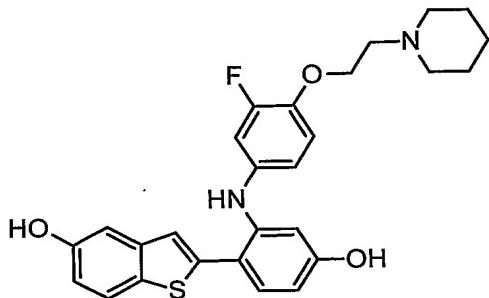
5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニルアミンと、1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル]アミン 3 2 2 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.4 1 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.39 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 2.34–2.42 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

ESI-Mass; 479 [M⁺+H]

実施例 3 2 1

2 – { 2 – [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) フ
10 ェニルアミノ] – 4 – ヒドロキシフェニル } ベンゾ [b] チオフェン – 5 –
オール



5 – メトキシ – 2 – (5 – メトキシベンゾ [b] チオフェン – 2 – イル)
フェニルアミンと、1 – [2 – (4 – ブロモ – 2 – フルオロフェノキシ) エ
15 チル] ピペリジンから、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成した、[3 –
フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) フェニル] [5 – メト
キシ – 2 – (5 – メトキシベンゾ [b] チオフェン – 2 – イル) フェニル]
アミン 3 0 0 m g から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化
合物を 2 1 6 m g 得た。

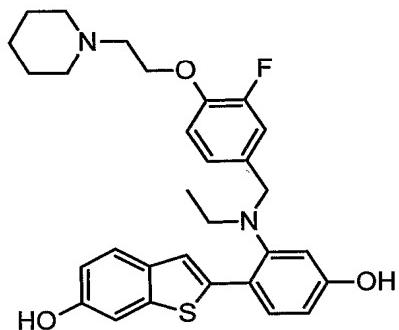
20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H),
2.34–2.44 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.62 (d,
1H), 6.67 (d, 1H), 6.73–6.78 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.07 (d, 1H),

7.35–7.45 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

ESI-Mass; 479 [M⁺+H]

実施例 3 2 2

5 2-{2-{エチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}ベンゾ[b]チオフェン-6-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニルアミンと、3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例 1 1 4 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル]アミン 2.31 mg から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、エチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル]アミンを 1.95 mg 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.70 mg 得た。

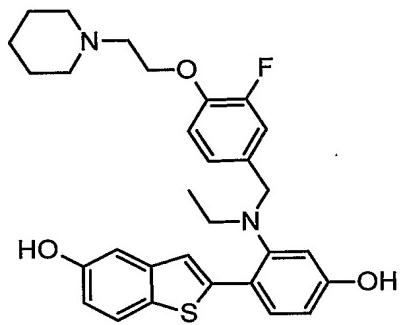
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.91 (t, 3H), 1.31–1.39 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 2.35–2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.86 (q, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.99

(dd, 1H), 7.03–7.08 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 9.49 (s, 2H).

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

5 実施例 3 2 3

2 – {2 – {エチル [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) ベンジル] アミノ} – 4 – ヒドロキシフェニル} ベンゾ [b] チオフェン – 5 – オール



10 5 – メトキシ – 2 – (5 – メトキシベンゾ [b] チオフェン – 2 – イル) フェニルアミンと、3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 1 1 4 の合成法に準じて合成した、[3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) ベンジル] [5 – メトキシ – 2 – (5 – メトキシベンゾ [b] チオフェン – 2 – イル) フェニル] アミン 2 3 6 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、エチル [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) ベンジル] [5 – メトキシ – 2 – (5 – メトキシベンゾ [b] チオフェン – 2 – イル) フェニル] アミンを 2 0 2 m g 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 3 6 m g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.91 (t, 3H), 1.30–1.39 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 4H), 2.34–2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.86 (q, 2H), 4.02

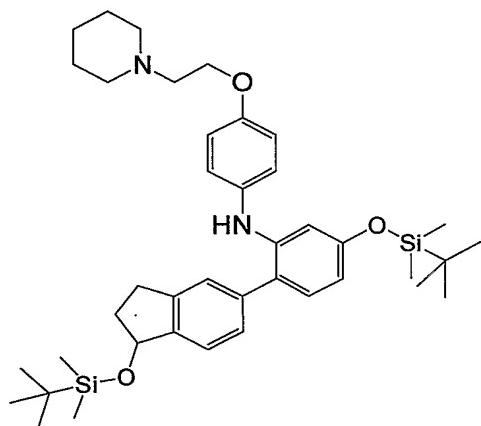
(s, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.98–7.09 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

5

実施例 3 2 4

{5 – (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) – 2 – [1 – (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) インダン – 5 –イル] フェニル} [4 – (2 –ピペリジン – 1 –イルエトキシ) フェニル] アミン



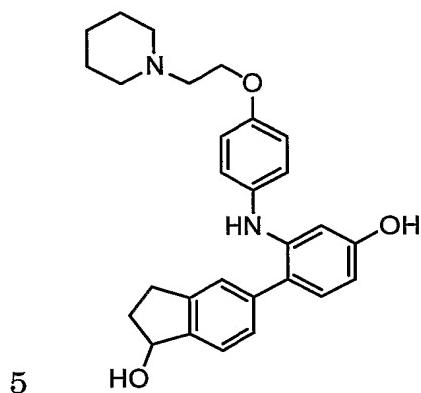
10

5 – (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) – 2 – [1 – (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) インダン – 5 –イル] フェニルアミン 6.3
5 mg と、1 – [2 – (4 –ブロモフェノキシ) エチル] ピペリジン 3.85
mg から、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5.93
15 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.16–0.21 (m, 12H), 0.94–0.99 (m, 18H),
1.41–1.50 (m, 2H), 1.54–1.65 (m, 4H), 1.90–2.02 (m, 1H), 2.42–2.57 (m,
5H), 2.77 (t, 2H), 2.77–2.84 (m, 1H), 2.96–3.04 (m, 1H), 4.09 (t, 2H),
5.31 (t, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.86 (d, 2H),
20 6.98–7.05 (m, 3H), 7.23–7.37 (m, 3H).

実施例 325

5 - {4-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル}インダン-1-オール



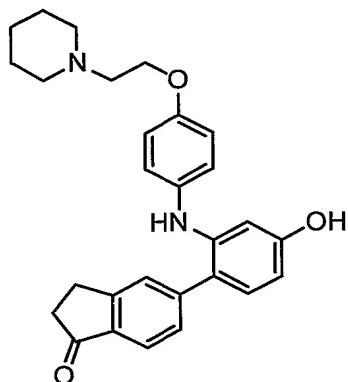
{5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)インダン-5-イル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン 590 mg をテトラヒドロフラン 8 mL に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 3 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、標題化合物を 308 mg 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.28-1.52 (m, 6H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.22-2.50 (m, 5H), 2.60 (t, 2H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 5.03 (t, 1H), 5.19 (brs, 1H), 6.25-7.32 (m, 11H), 9.20 (s, 1H).

ESI-Mass; 445 [M⁺+H]

実施例 326

5 - {4-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル}インダン-1-オン



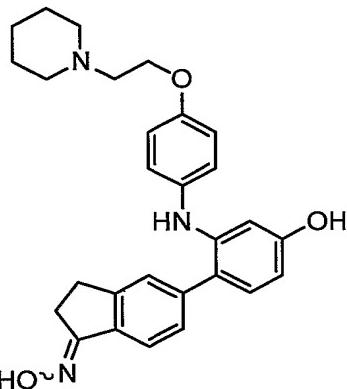
- 5 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 2 m l に塩化オキサリル O. 22 m l を加え、-78°C に冷却し、ジメチルスルホキシド 245 mg のジクロロメタン (2 m l) 溶液を 10 分間で滴下した後、そのまま 45 分間攪拌した。5 - {4-メトキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル}インダン-1-オール 552 mg のジクロロメタン (4 m l) 溶液を 25 分間で滴下し、そのまま 40 分間攪拌した後、トリエチルアミン 0.85 m l を滴下し、-78°C から室温まで昇温しながら 20 分間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、5 - {4-メトキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル}インダン-1-オン 118 mg をメタンスルホン酸 3 m l に溶解し、DL-メチオニン 110 mg を加え、80°C で 5 時間攪拌した後、水を加え攪拌し、アンモニア水で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、標題化合物を 42 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31–1.39 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 2.32–2.43 (m, 4H), 2.54–2.64 (m, 4H), 3.04–3.09 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.51–6.54 (m, 1H), 6.76–6.81 (m, 3H), 6.90–6.94 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.57 (s, 1H).

5 ESI-Mass: 443 [M⁺+H]

実施例 3 2 7

5 – {4 – ヒドロキシ – 2 – [4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル} インダン – 1 – オン オキシム



10

5 – {4 – ヒドロキシ – 2 – [4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル} インダン – 1 – オン 2.8 mg をエタノール 1 mL およびテトラヒドロフラン 0.2 mL に溶解し、塩化ヒドロキシルアンモニウム 4.3 mg、ピリジン 0.2 mL を順次加え、60°Cで一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル – メタノール系）で精製し、標題化合物を 6 mg 得た。

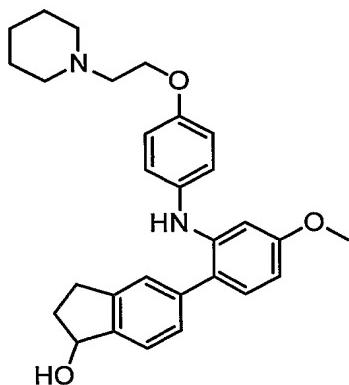
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31–1.39 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 2.34–2.43 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.73–2.79 (m, 2H), 2.93–2.99 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.31 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.78 (d, 2H),

6.92 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (d, 1H),
9.28 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

ESI-Mass: 458 [M⁺+H]

5 実施例 3 2 8

5 - {4-メトキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル}インダン-1-オール



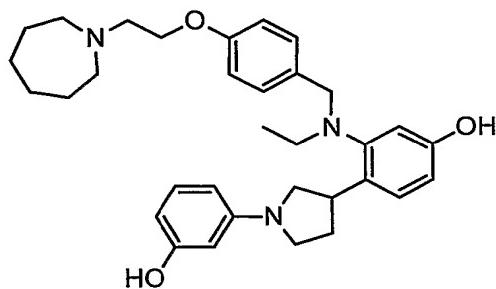
2 - [1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)インダン-5-イル]-5-メトキシフェニルアミンと、1 - [2 - (4-プロモフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成した、{2 - [1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)インダン-5-イル]-5-メトキシフェニル} [4 - (2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン 1. 1 g から、上記実施例 3 2 5 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6.08 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.49 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 4H),
1.97-2.05 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 5H), 2.78 (t, 2H), 2.81-2.91 (m, 1H),
3.05-3.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 5.31 (t, 1H), 5.55 (s,
1H), 6.45 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.10 (d,
1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (d, 1H).

ESI-Mass; 459 [M⁺+H]

実施例 3 2 9

3 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} 5 - 4 - [1 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェノール



5 - メトキシ - 2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェニルアミンと、4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成した、[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] {5 - メトキシ - 2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェニル} アミン 2 0 2 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチル {5 - メトキシ - 2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェニル} アミンを 1 8 8 m g 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 5 3 m g 得た。

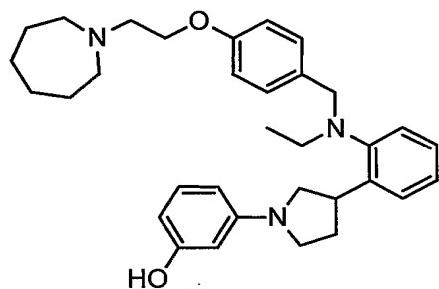
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.48-1.59 (m, 8H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.93 (t, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.98-4.07 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 6.01 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.05

(d, 1H), 7.12 (d, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

ESI-Mass; 530 [M⁺+H]

実施例 330

5 3 - { 3 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} フェニル} ピロリジン - 1 - イル} フェノール



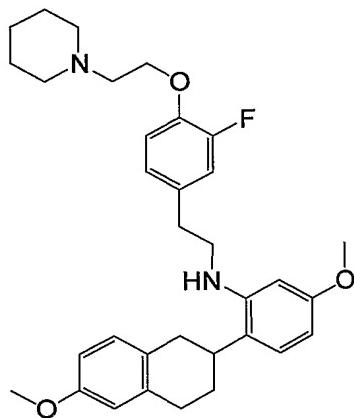
2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェニルアミンと、4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] { 2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェニル} アミン 180 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチル { 2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] フェニル} アミンを 153 mg 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 140 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.48-1.58 (m, 8H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.91 (q, 2H), 2.99 (t, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.95 (dd, 1H), 6.02 (dd, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.17 (dt, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).

ESI-Mass: 514 [M⁺+H]

実施例 3 3 1

{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン



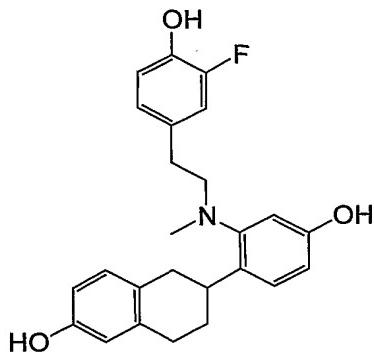
[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]酢酸塩酸塩 300 mg をテトラヒドロフラン 5 mL に懸濁し、塩化オキシリル 0.2 mL、N,N-ジメチルホルムアミド（触媒量）を順次加え、室温で 45 分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮して得た、塩化[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アセチル塩酸塩（粗生成物）全量を 1,4-ジオキサン 8 mL に懸濁し、5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 250 mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1 mL を順次加え、100°C で 20 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH₃シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-N-[5-メトキシ-

－2－ (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミドを 227 mg 得た。窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 50 mg をテトラヒドロフラン 1. 5 ml に懸濁し、冰冷下で塩化アルミニウム 175 mg を加え、室温で 15 分間攪拌した後、2-
5 [3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル]-
N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド 225 mg を加え、室温で一晩時間攪拌した。テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えて得た懸濁液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を
10 224 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.49 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 4H),
1.79-1.91 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.59-2.72 (m,
2H), 2.79 (t, 2H), 2.81-2.89 (m, 5H), 3.38 (t, 2H), 3.73 (brs, 1H), 3.80
15 (s, 6H), 4.11 (t, 2H), 6.27-6.31 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H),
6.81-7.03 (m, 5H).

実施例 3 3 2

6- {2- {[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エチル] メチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



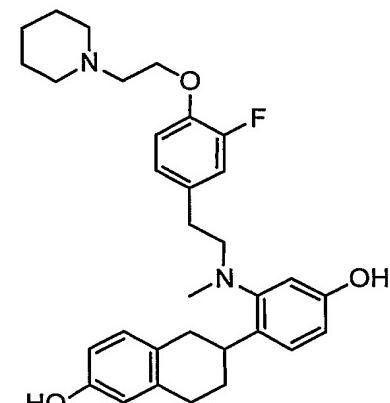
{2-[3-(4-fluorophenoxy)-4-(2-piperidin-1-yl)ethyl]cyclohexanol} 5-methoxy-2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetralin-2-yl)phenyl]aminonaphthalene 370 mgから、上記
5 実施例48の合成法に準じて合成し、標題化合物を160 mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.60-1.75 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H),
2.56 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H),
6.43-6.50 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.65-6.80 (m, 3H), 6.86 (d, 1H), 7.02
(d, 1H), 8.98 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H).

10

実施例333

6-{2-{{2-[3-(4-fluorophenoxy)ethyl]amino}-5-hydroxyphenyl}-4-hydroxyphenyl}-5,
6, 7, 8-tetralin-2-one



15

{2-[3-フルオロー-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンから、上記製造例18の合成法に準じて合成した、{2-[3-フルオロー-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン 180mg から、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を 110mg 得た。

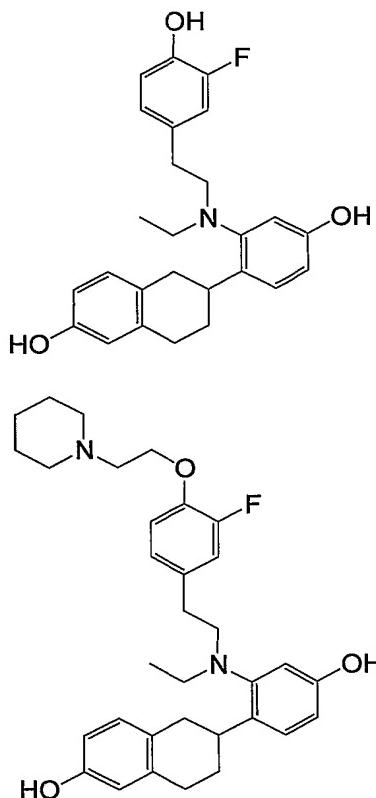
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.39 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 4H), 1.56-1.73 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.52-2.68 (m, 11H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 6.42-6.50 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

15

実施例334

6-{2-[エチル[2-(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オールおよび6-{2-[エチル{2-[3-フルオロー-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}アミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル} [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン500mgから、上記実施例49の合成法に準じて合成し、6-{2-[エチル[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール18mgおよび6-{2-[エチル{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}アミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール210mgを得た。

6-{2-[エチル[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール：

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.56–1.73 (m, 2H), 2.31–2.72 (m, 6H), 2.86 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.19–3.30 (m, 1H), 6.46–6.52 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.67–6.89 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.50 (s, 2H).

5

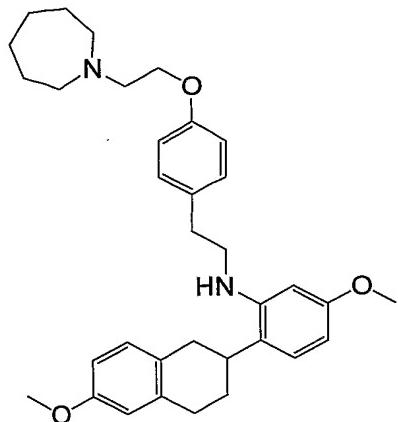
6 – {2 – {エチル {2 – [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イル – エトキシ) フェニル] エチル} アミノ} – 4 – ヒドロキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール :

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.31–1.39 (m, 2H), 1.41–1.50 (m, 4H), 1.55–1.68 (m, 2H), 2.35–2.42 (m, 4H), 2.50–2.55 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.62–2.68 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.20–3.31 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 6.44–6.52 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.76–6.83 (m, 2H), 6.90–6.97 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.97 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H).

15 ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 3 3 5

{2 – [4 – (2 – アゼパン – 1 – イル – エトキシ) フェニル] エチル} [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] アミン

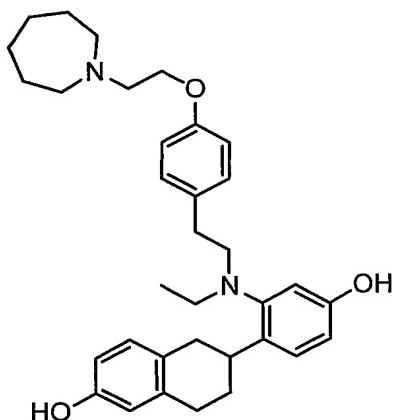


5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 425 mg と、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]酢酸塩酸塩 700 mg から、上記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 140 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.56-1.71 (m, 8H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 9H), 2.94 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.01 (t, 2H), 6.26-6.30 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.09 (d, 2H).

実施例 3 3 6

6-{2-{{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}エチルアミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

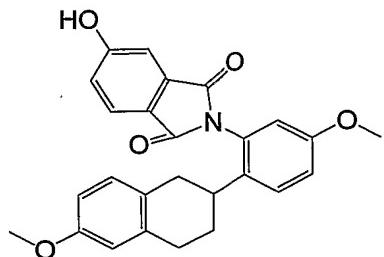


{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンから、上記実施例36の合成法に準じて合成した、{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン130mgから、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を95mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.47-1.58 (m, 8H), 1.58-1.75 (m, 2H), 2.46-2.76 (m, 11H), 2.79 (t, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.43-6.53 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

15 製造例 112

5-ヒドロキシ-2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]イソインドール-1,3-ジオン



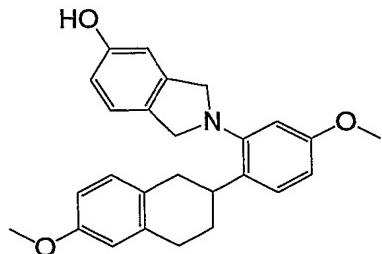
5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 1. 0 g および4-ヒドロキシフタル酸

1. 0 g を酢酸 10 mL に懸濁し、140°Cで1時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 1.5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.74–1.82 (m, 2H), 2.55–2.79 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.55–6.62 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.11–7.19 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 11.10 (brs, 1H).

実施例 3 3 7

2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-オール



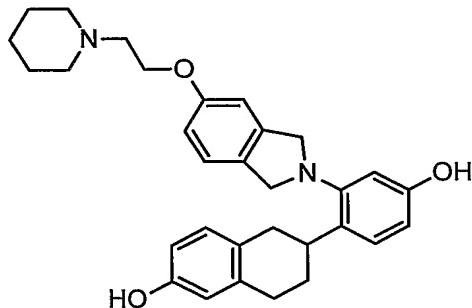
窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 330 mg をテトラヒドロフ

ラン 9 m l に懸濁し、氷冷下で塩化アルミニウム 1. 2 g を加え、室温で 20 分間攪拌した後、氷冷下で、5-ヒドロキシ-2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] イソインドール-1, 3-ジオン 7 3 0 m g のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液を滴下し、室温で一晩時間攪拌した。テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えて得た懸濁液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 5 8 0 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.80-1.90 (m, 2H), 2.68-2.88 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 6.58-6.67 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 9.27 (brs, 1H).

実施例 338

15 6-[4-ヒドロキシ-2-[5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル] フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



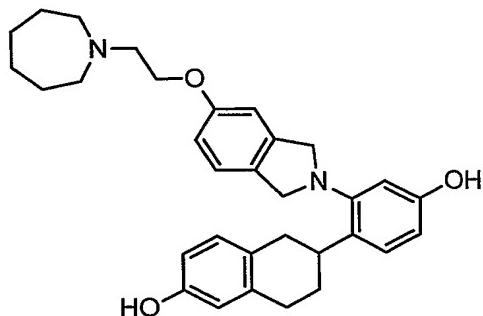
20 2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-オールと、1-(2-クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、上記製造例 40 の合成法に準じて合成した、2-[5-メトキシ-2-(6-

—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] —5—(2—ピペリジン—1—イルエトキシ) —2, 3—ジヒドロ—1H—イソインドール 218 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 123 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31–1.39 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 1.75–1.85 (m, 2H), 2.33–2.43 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.66–2.84 (m, 4H), 3.17–3.26 (m, 1H), 4.01 (t, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 6.43–6.49 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).
- 10 ESI-Mass: 485 [M⁺+H]

実施例 3 3 9

- 6—{2—[5—(2—アゼパン—1—イルエトキシ) —1, 3—ジヒドロイソインドール—2—イル] —4—ヒドロキシフェニル} —5, 6, 7, 8
15 —テトラヒドロナフタレン—2—オール



- 2—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] —2, 3—ジヒドロ—1H—イソインドール—5—オールと、1—(2—クロロエチル) アゼパン塩酸塩から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成した、5—(2—アゼパン—1—イルエトキシ) —2—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テ

トラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-23mgから、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を149mg得た。

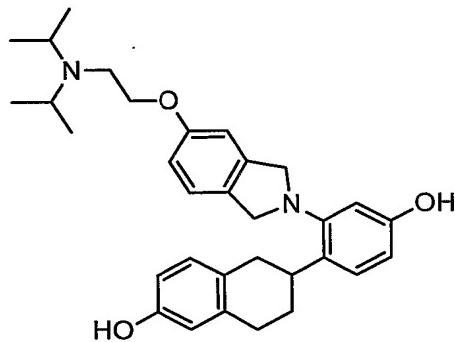
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.47-1.58 (m, 8H), 1.76-1.86 (m, 2H),

5 2.62-2.82 (m, 10H), 3.17-3.26 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 6.44-6.49 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass: 499 [M⁺+H]

10 実施例340

6-[2-[5-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル]-4-ヒドロキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-オールと、(2-クロロエチル)ジイソプロピルアミン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、ジイソプロピル-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルオキシ}エチル}アミン126mgから、上記実施例111の

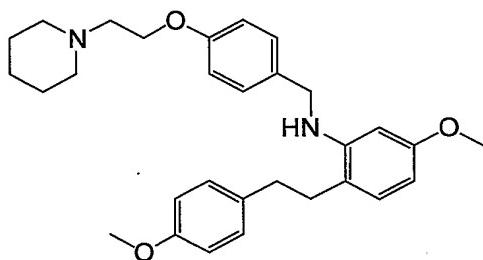
合成法に準じて合成し、標題化合物を 6.2 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.76–1.85 (m, 2H), 2.63–2.81 (m, 6H), 2.98 (hept, 2H), 3.17–3.26 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 6.44–6.49 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5 6.82 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 3 4 1

10 {5–メトキシ–2–[2–(4–メトキシフェニル)エチル]フェニル}
[4–(2–ピペリジン–1–イルエトキシ)ベンジル]アミン

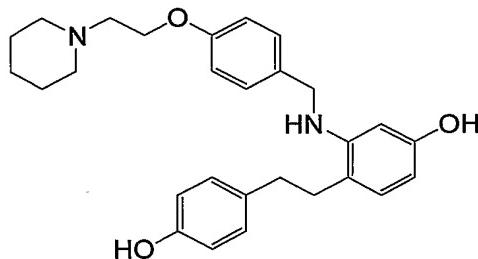


15 5–メトキシ–2–[2–(4–メトキシフェニル)エチル]フェニルア
ミン 6.43 m g と、塩化4–(2–ピペリジン–1–イルエトキシ)ベンゾ
イル塩酸塩 9.89 m g から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成し、標
題化合物を 8.68 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40–1.48 (m, 2H), 1.57–1.65 (m, 4H), 2.47–2.55 (m, 4H), 2.63–2.69 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.81–2.87 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.21–6.27 (m, 2H), 6.77–6.82 (m, 2H), 6.85–6.90 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.02–7.08 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 2H).

実施例 3 4 2

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]フェノール

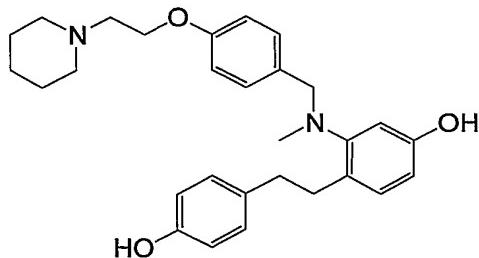


5 {5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル} [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 3.56 mg
から、下記実施例 7 7 9 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.0 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 4H),
10 2.57-2.65 (m, 4H), 2.76-2.89 (m, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.49
(dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.61-6.66 (m, 2H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.84-6.89
(m, 2H), 7.04-7.12 (m, 3H).

実施例 3 4 3

15 4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-{メチル-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}フェノール



{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル}

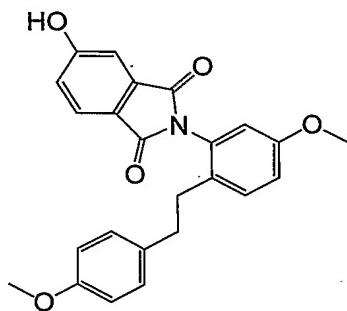
[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 7.80 mg から、上記製造例 1.8 の合成法に準じて合成した、{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル}メチル [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 3.80 mg から、上記実施例 1.1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.16 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.57-2.65 (m, 4H), 2.76-2.89 (m, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.61-6.66 (m, 2H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 3H).

10

製造例 1.1.3

5-ヒドロキシ-2-{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル}イソインドール-1,3-ジオン

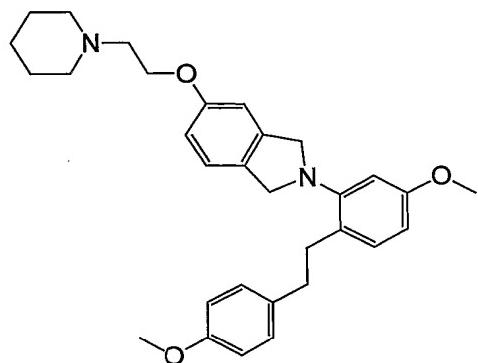


15 5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニルアミン 1.5 g と、4-ヒドロキシフタル酸 1.6 g から、上記製造例 1.1.2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.6 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.65-2.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

実施例 3.4.4

2 - {5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] フェニル} - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール

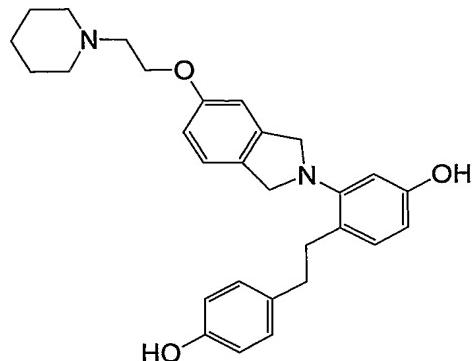


5 5 - ヒドロキシ - 2 - {5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] フェニル} イソインドール - 1 , 3 - ジオンと、1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、下記実施例 3 8 3 の合成法に準じて合成した、2 - {5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] フェニル} - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) イソインドール - 1 , 3 - ジオン 7.72 mg から、上記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、
10 標題化合物を 6.30 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 4H),
2.48-2.59 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.80-3.02 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.80
(s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.53 (d, 4H), 6.49-6.53 (m, 1H), 6.69 (s, 1H),
15 6.79-6.85 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 4H).

実施例 3 4 5

4 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - [5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル]
20 フェノール

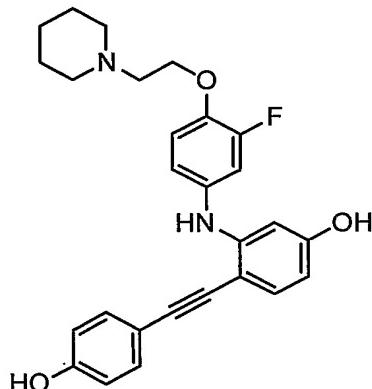


2 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] フェニル } - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール 4.64 mg から、上記実施例 1.1.1 の合成法に準じて
5 合成し、標題化合物を 3.04 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.53 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.77-2.93 (m, 6H), 4.11 (t, 2H), 4.36 (d, 4H), 6.41 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.66-6.72 (m, 4H), 6.96-7.08 (m, 4H).

10 実施例 3.4.6

3 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニルアミノ] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニルエチニル) フェノール



5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) ビニル] フェニルア
15 ミンと、 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] ピペ

リジンから、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]アミン 1 2 4 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6 6 mg 得た。

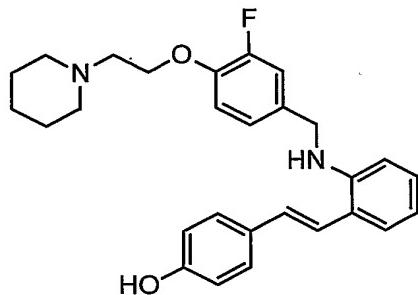
5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.32-1.40 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 4H), 2.37-2.46 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

ESI-Mass; 447 [M⁺+H]

10

実施例 3 4 7

4-{2-{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]フェニル}ビニル}フェノール



15 酢酸 4-[2-(2-アミノフェニル)ビニル]フェニル エステル 3 28 mg と、塩化3-フルオロー4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩 500 mg から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3 6 5 mg 得た。

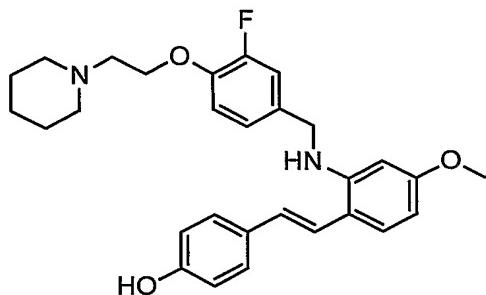
16 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H), 2.39-2.44 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.28 (d, 2H), 6.26 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 9.51

(s, 1H).

ESI-Mass; 447 [M⁺+H]

実施例 3 4 8

5 4-{2-[2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]-4-メトキシフェニル}ビニル}フェノール



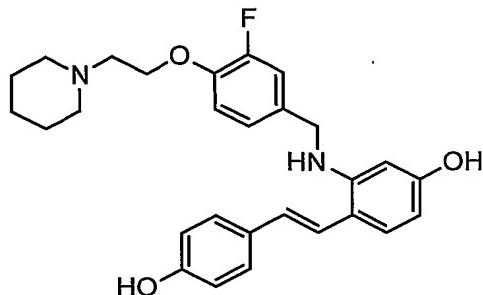
酢酸 4-[2-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)ビニル]フェニル エステル 240 mg と、塩化3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩 660 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 273 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.38 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.26 (d, 2H), 5.92 (d, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 9.44 (s, 1H).

ESI-Mass; 477 [M⁺+H]

実施例 3 4 9

20 3-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)ビニル]フェノール



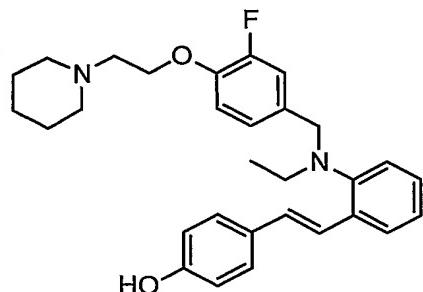
酢酸 4-[2-(4-アセトキシ-2-アミノフェニル)ビニル]フェニルエステル 300 mg と、塩化3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩 370 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 89 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 4H), 2.34–2.44 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.22 (d, 2H), 5.81 (d, 1H), 5.98 (dd, 1H), 6.21 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.04–7.20 (m, 5H), 7.39 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 463 [M⁺+H]⁺

実施例 350

4- { 2- { 2- { エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イ
ルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル} ビニル} フェノール



15 HOC=CC(O)C=C
 4-{2-[2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]フェニル}ビニル}フェノール 285 mg から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 258 mg 得た。

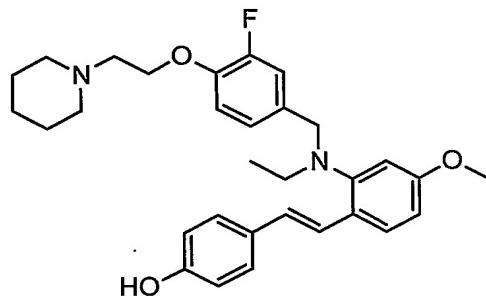
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (t, 3H), 1.29–1.38 (m, 2H), 1.41–1.49 (m, 4H), 2.33–2.42 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.97 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.97–7.15 (m, 7H), 7.34 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 9.55 (s, 1H).

5 ESI-Mass; 475 [M⁺+H]

実施例 3 5 1

4 – { 2 – { 2 – { エチル [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) ベンジル] アミノ } – 4 – メトキシフェニル } ビニル } フェノ

10 ール



4 – { 2 – { 2 – [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) ベンジルアミノ] – 4 – メトキシフェニル } ビニル } フェノール 20

0 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 7 9

15 m g 得た。

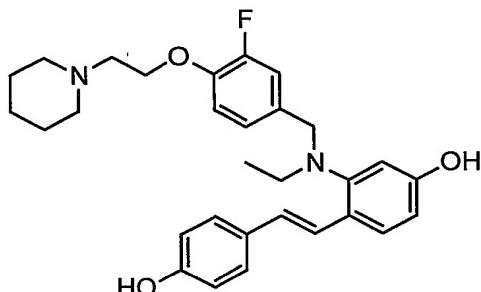
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.96 (t, 3H), 1.30–1.39 (m, 2H), 1.40–1.49 (m, 4H), 2.33–2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.97 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 6.57–6.62 (m, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.03–7.13 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.50 (d,

20 1H), 9.50 (s, 1H).

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

実施例 3 5 2

3 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) ビニル] フェノール



5

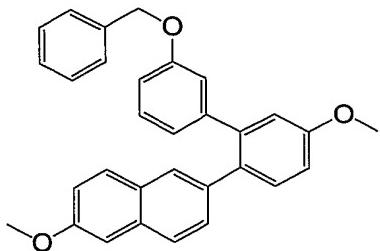
3 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジルアミノ] - 4 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) ビニル] フェノール 7 7 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5 9 m g 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (t, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.92 (q, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 9.33 (brs, 1H), 9.45 (brs, 1H).

15 ESI-Mass; 491 [M⁺+H]

製造例 1 1 4

2 - (3' - ベンジルオキシ - 5 - メトキシビフェニル - 2 - イル) - 6 - メトキシナフタレン

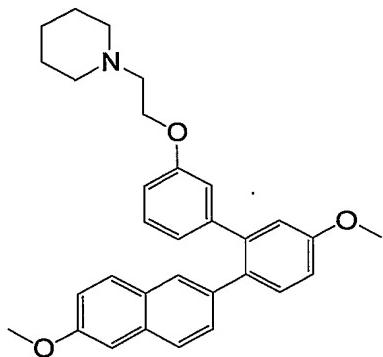


標題化合物は、*Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 3857を参考にして合成した。窒素雰囲気下、5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミン340mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解し、テトラフルオロホウ酸(42%水溶液)0.22mlを加え、-40°Cに冷却した後に、亜硝酸イソアミル2.4mlを滴下し、-40°Cで2時間攪拌した。ジエチルエーテル20mlを加え、析出した固体をろ取して得た、5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート320mg、3-ベンジルオキシフェニルボロン酸235mgおよび酢酸パラジウム(I I)10mgを1,4-ジオキサン4mlに懸濁し、窒素雰囲気下、室温で一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を181mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 6.76-7.65 (m, 18H).

実施例353

20 1-[2-[5'-メトキシ-2'-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ビフェニル-3-イルオキシ]エチル]ピペリジン

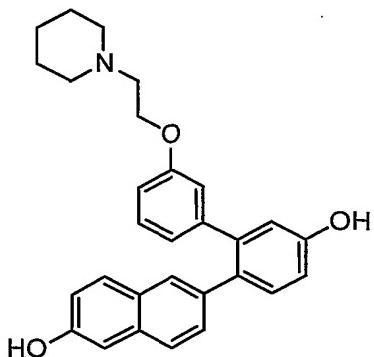


2 - (3' - ベンジルオキシ - 5 - メトキシビフェニル - 2 - イル) - 6
- メトキシナフタレン 205 mg から、上記実施例 22 の合成法に準じて合
成し、5' - メトキシ - 2' - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ビフ
5 エニル - 3 - オールを 176 mg 得た。5' - メトキシ - 2' - (6 - メト
キシナフタレン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - オール 276 mg を N, N -
ジメチルホルムアミド 7 ml に溶解し、炭酸カリウム 220 mg、1 - (2
- クロロエチル) ピペリジン 280 mg を順次加え、60°C で 2 時間攪拌し
た。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、
10 溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン - 酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 319 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.35-1.43 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 4H),
2.26-2.33 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.89 (s, 6H), 6.69-6.81
(m, 4H), 6.98-7.11 (m, 5H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.63-7.66 (m,
15 2H).

実施例 354

6 - [5 - ヒドロキシ - 3' - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ビフ
エニル - 2 - イル] ナフタレン - 2 - オール



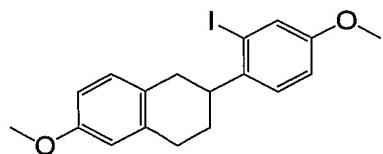
1 - { 2 - [5' - メトキシ - 2' - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン 3 1.7 m g から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.08 m g 得た。

5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.35-1.42 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 4H), 2.34 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 9.64 (brs, 2H).
ESI-Mass; 440 [M⁺+H]

10

製造例 1 1 5

2 - (2 - ヨード - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン



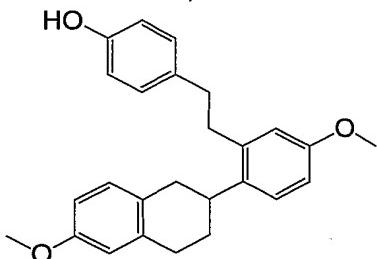
15 標題化合物は、J. Org. Chem., 1984, 49, 296 を参考にして合成した。5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニルアミン 5.0 g を、酢酸 50 m l および濃硫酸 2 m l に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 1.3 g の水 (20 m l) 溶液を 30 分間で滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。ヨ

ウ化カリウム 3.5 g およびヨウ素 2.7 g の水 (30 ml) 溶液を 30 分間で滴下し、室温で 3 時間攪拌した。氷冷下、濃アンモニア水および飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応液を中和し、酢酸エチルで抽出後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH₃シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 3.1 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.90 (ddd, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.19 (dddd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

製造例 116

4-[2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]エチル]フェノール



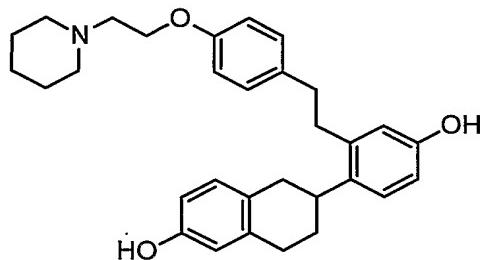
15 4-ブロモフェノールから、下記製造例 117 の合成法に準じて合成した、1-ベンジルオキシ-4-エチニルベンゼン 470 mg と、2-(2-ヨード-4-メトキシフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン 690 mg から、上記製造例 45 の合成法に準じて合成し、20 -[2-(4-ベンジルオキシフェニルエチニル)-4-メトキシフェニル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを 559 mg 得た。この化合物 557 mg を用い、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、

標題化合物を 4.82 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.72–1.86 (m, 2H), 2.59–2.74 (m, 4H), 2.76–2.85 (m, 4H), 2.90–2.99 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 6.60 (d, 2H), 6.62–6.68 (m, 2H), 6.70–6.75 (m, 2H), 6.89–6.96 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 5 9.11 (s, 1H).

実施例 355

6 – {4–ヒドロキシ–2 – {2 – [4 – (2 – ピペリジン–1 – イルエトキシ) フェニル] エチル} フェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン–2 – オール



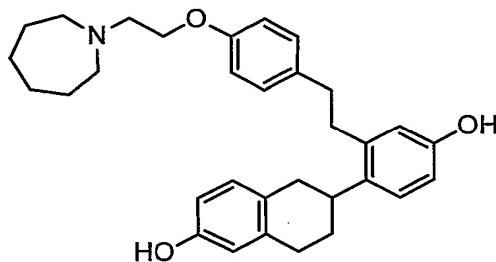
4 – {2 – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] エチル} フェノールと、1 – (2 – クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、上記製造例 40 の合成法に準じて合成した、1 – {2 – {4 – {2 – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] エチル} フェノキシ} エチル} ピペリジン 1.67 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.16 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 4H), 20 1.64–1.80 (m, 2H), 2.32–2.43 (m, 4H), 2.53–2.62 (m, 4H), 2.63–2.78 (m, 6H), 2.81–2.90 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 6.44–6.49 (m, 2H), 6.4–6.59 (m, 2H), 6.75–6.82 (m, 3H), 6.98–7.04 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

ESI-Mass; 472 [M⁺H]

実施例 356

6 - { 2 - { 2 - [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



4 - { 2 - [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] エチル } フェノールと、 1 - (2 - クロロエチル) アゼパン塩酸塩から、上記製造例 40 の合成法に準じて合成した、 1 - { 2 - { 4 - { 2 - [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] エチル } フェノキシ } エチル } アゼパン 1.74 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.12 mg 得た。

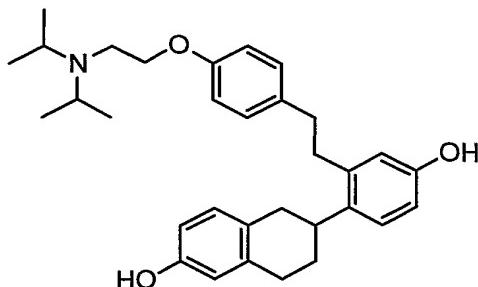
15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.47-1.58 (m, 8H), 1.63-1.81 (m, 2H), 2.53-2.90 (m, 15H), 3.96 (t, 2H), 6.44-6.49 (m, 2H), 6.53-6.59 (m, 2H), 6.74-6.81 (m, 3H), 6.98-7.04 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

ESI-Mass; 486 [M⁺H]

20 実施例 357

6 - { 2 - { 2 - [4 - (2 - ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ

タレン-2-オール



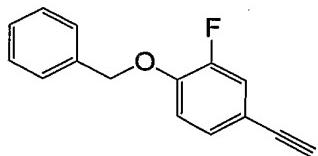
4-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]エチル}フェノールと、(2-クロロエチル)ジイソプロピルアミン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、ジイソプロピル-{2-[4-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]エチル}フェノキシ}エチル}アミン183mgから、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を62mg得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.63-1.81 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.64-2.78 (m, 8H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.98 (hept, 2H), 3.79 (t, 2H), 6.44-6.49 (m, 2H), 6.54-6.59 (m, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.98-7.04 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).
ESI-Mass; 488 [M⁺+H]

15

製造例117

1-ベンジルオキシー-4-エチニル-2-フルオロベンゼン



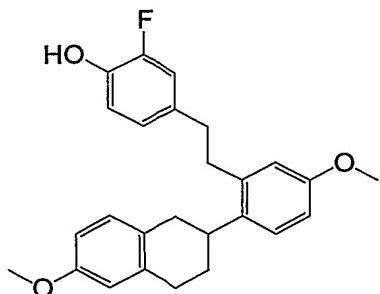
20 4-ブロモ-2-フルオロフェノール2.0gをアセトン40mlに溶解し、炭酸カリウム2.0g、臭化ベンジル1.5mlを順次加え、50°Cで

2時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-フルオロベンゼン3.3g、(トリメチルシリル)アセチレン1.5g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)370mgおよびヨウ化銅(I)50mgを、トリエチルアミン30mlおよびピリジン15mlに懸濁し、窒素雰囲気下、80°Cで1.5時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を5N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣に、メタノール40ml、2N水酸化ナトリウム水溶液5mlを順次加え、80°Cで45分間攪拌した後、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を2.2g得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.01 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H).

製造例 118

2-フルオロ-4-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]エチル}フェノール

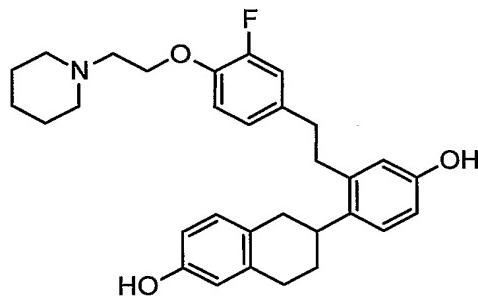


1-ベンジルオキシ-4-エチニル-2-フルオロベンゼンと、2-(2-ヨード-4-メトキシフェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンから、上記製造例45の合成法に準じて合成した、2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニルエチニル)-4-メトキシフェニル]-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
7.76mgから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を5.46mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.68-1.86 (m, 2H), 2.59-2.86 (m, 8H),
2.89-2.98 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 6.63-6.67 (m, 2H), 6.70-6.80 (m, 4H),
6.88-6.95 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

実施例358

6-{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール
15



2-フルオロ-4-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]エチル}フェノールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、1-{2-[2-フルオロ-4-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]エチル}フェノキシ}エチル}ピペリジン1.75mg

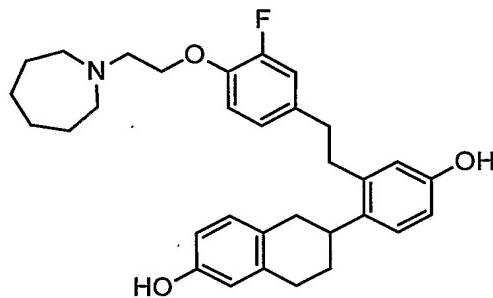
から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 2 3 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 1.60–1.80 (m, 2H), 2.33–2.43 (m, 4H), 2.52–2.63 (m, 4H), 2.64–2.89 (m, 5 7H), 4.04 (t, 2H), 6.45–6.50 (m, 2H), 6.54–6.58 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.96–7.04 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

ESI-Mass; 490 [M⁺+H]

実施例 3 5 9

10 6 – { 2 – { 2 – [4 – (2 – アゼパン – 1 – イルエトキシ) – 3 – フルオロフェニル] エチル } – 4 – ヒドロキシフェニル } – 5 , 6 , 7 , 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



2 – フルオロ – 4 – { 2 – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1 , 2 , 15 3 , 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] エチル } フエノールと、 1 – (2 – クロロエチル) アゼパン塩酸塩から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成した、 1 – { 2 – { 2 – フルオロ – 4 – { 2 – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1 , 2 , 3 , 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] エチル } フエノキシ } エチル } アゼパン 20 3 m g から、 20 上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 1 9 m g 得た。

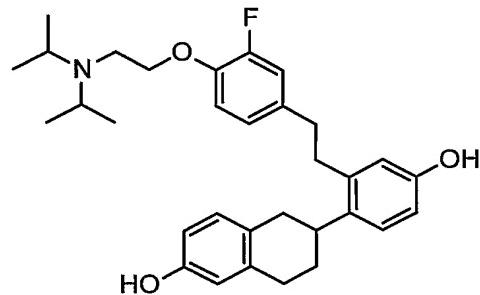
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.46–1.58 (m, 8H), 1.62–1.80 (m, 2H), 2.52–2.89 (m, 15H), 4.01 (t, 2H), 6.44–6.49 (m, 2H), 6.53–6.59 (m, 2H),

6.79 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.93–7.04 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

ESI-Mass; 504 [M⁺+H]

5 実施例 3 6 0

6 – { 2 – { 2 – [4 – (2 – ジイソプロピルアミノエトキシ) – 3 – フルオロフェニル] エチル } – 4 – ヒドロキシフェニル } – 5 , 6 , 7 , 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



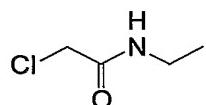
10 2 – フルオロ – 4 – { 2 – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1 , 2 , 3 , 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] エチル } フエノールと、(2 – クロロエチル) ジイソプロピルアミン塩酸塩から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成した、{ 2 – { 2 – フルオロ – 4 – { 2 – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1 , 2 , 3 , 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] エチル } フエノキシ } エチル } ジイソプロピルアゼパン 199 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 104 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.62–1.79 (m, 2H), 2.50–2.62 (m, 2H), 2.64–2.88 (m, 9H), 2.98 (hept, 2H), 3.85 (t, 2H), 6.44–6.49 (m, 2H), 6.52–6.58 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.92–7.03 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

ESI-Mass; 506 [M⁺+H]

製造例 119

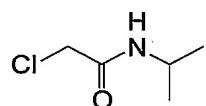
2-クロロ-N-エチルアセトアミド



- 5 エチルアミン塩酸塩 5.0 g を、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 35 mL に溶解し、ジクロロメタン 50 mL を加え、氷冷下で、塩化クロロアセチル 6 mL を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 6.0 g 得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.20 (t, 3H), 3.36 (dt, 2H), 4.04 (s, 2H), 6.55 (brs, 1H).

製造例 120

2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミド

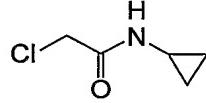


- 15 イソプロピルアミン 3.0 g から、上記製造例 119 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.2 g 得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.20 (d, 6H), 4.02 (s, 2H), 4.05-4.14 (m, 1H), 6.36 (brs, 1H).

20

製造例 121

2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミド



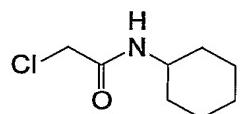
シクロプロピルアミン 5. 0 g から、上記製造例 1 1 9 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8. 5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.56–0.60 (m, 2H), 0.81–0.86 (m, 2H), 2.72–2.78 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 6.62 (brs, 1H).

5

製造例 1 2 2

2-クロロ-N-シクロヘキシリルアセトアミド



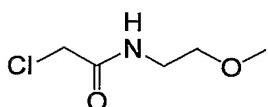
シクロヘキシリルアミン 5. 0 g から、上記製造例 1 1 9 の合成法に準じて

10 合成し、標題化合物を 7. 0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.14–1.25 (m, 3H), 1.33–1.44 (m, 2H), 1.59–1.67 (m, 1H), 1.69–1.76 (m, 2H), 1.89–1.96 (m, 2H), 3.74–3.84 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 6.42 (brs, 1H).

15 製造例 1 2 3

2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド

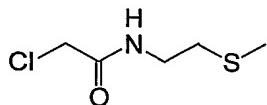


2-メトキシエチルアミン 5. 0 g から、上記製造例 1 1 9 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7. 0 g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 3.23 (s, 3H), 3.21–3.36 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 8.25 (s, 1H).

製造例 1 2 4

2-クロロ-N-(2-メチルスルファニルエチル)アセトアミド

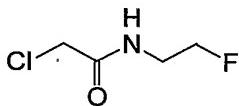


2-(メチルチオ)エチルアミン 3.0 g から、上記製造例 119 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.13 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.53 (dt, 5H), 4.07 (s, 2H), 6.98 (brs, 1H).

製造例 125

2-クロロ-N-(2-フルオロエチル)アセトアミド

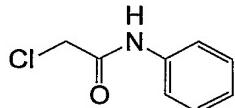


10 2-フルオロエチルアミン塩酸塩 2.2 g から、上記製造例 119 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.3 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.60 (dt, 1H), 3.67 (dt, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 6.96 (brs, 1H).

15 製造例 126

2-クロロ-N-フェニルアセトアミド

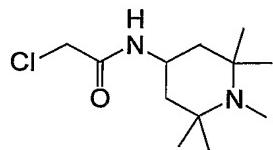


アニリン 5.0 g から、上記製造例 119 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.2 g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 4.18 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.22 (brs, 1H).

製造例 127

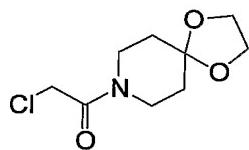
2-クロロ-N-(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アセトアミド



- 4-アミノ-1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン3.0gから、
5 上記製造例119の合成法に準じて合成し、標題化合物を2.5g得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.08 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 1.32 (dd, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H).

10 製造例128

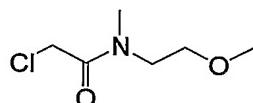
2-クロロ-1-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)エタノン



- 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン3.3mLから、上
15 記製造例119の合成法に準じて合成し、標題化合物を3.8g得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.72 (t, 2H), 1.79 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.00 (s, 4H), 4.09 (s, 2H).

製造例129

2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド



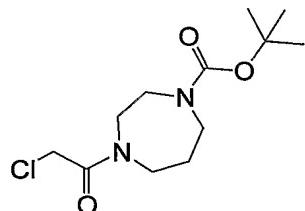
N-(2-メトキシエチル)メチルアミン410mgから、上記製造例119の合成法に準じて合成し、標題化合物を585mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.99 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 3.35 (s, 3H), 3.49-3.60 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 4.19 (s, 1H).

5

製造例130

4-(2-クロロアセチル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



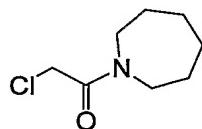
10 [1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル4.9mlから、上記製造例119の合成法に準じて合成し、標題化合物を6.5g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.45 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.81-1.97 (m, 2H), 3.35-3.69 (m, 8H), 4.09 (s, 1H), 4.10 (s, 1H).

15

製造例131

1-アゼパン-1-イル-2-クロロエタノン



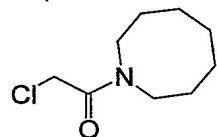
ヘキサメチレンイミン2.9mlをテトラヒドロフラン25mlに溶解し、20 トリエチルアミン3.5mlを加えた。氷冷下で塩化クロロアセチル2.0mlを加え、室温まで昇温しながら1.5時間攪拌した。10%クエン酸水

溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 3.5 g 得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.55-1.65 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 3.48-3.58 (m, 4H), 4.09 (s, 2H).

製造例 1 3 2

1-アゾカン-1-イル-2-クロロエタノン



10

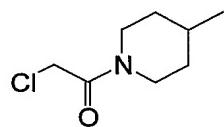
ヘプタメチレンイミン 3.2 m l から、上記製造例 1 3 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.4 g 得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.50-1.57 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 4H), 3.43-3.51 (m, 4H), 4.09 (s, 2H).

15

製造例 1 3 3

2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン



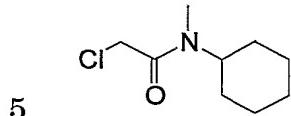
20 4-メチルピペリジン 3.0 m l から、上記製造例 1 3 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.7 g 得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.07-1.28 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 3H), 2.63 (ddd, 1H), 3.09 (ddd, 1H), 3.82 (ddd, 1H), 4.07

(dd, 2H), 4.52 (ddd, 1H).

製造例 1 3 4

2-クロロ-N-シクロヘキシリ-N-メチルアセトアミド

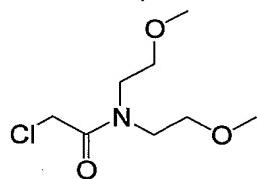


N-メチルシクロヘキシリアミン 3. 3m 1 から、上記製造例 1 3 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3. 7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.02-1.18 (m, 1H), 1.30-1.47 (m, 3H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.64-1.92 (m, 5H), 2.84 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 10 3.51-3.60 (m, 0.5H), 4.07 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.33-4.43 (m, 0.5H).

製造例 1 3 5

2-クロロ-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド

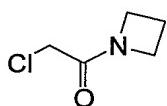


15 ビス(2-メトキシエチル)アミン 3. 8m 1 から、上記製造例 1 3 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3. 8 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.33 (s, 6H), 3.51 (t, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.62 (t, 2H), 4.24 (s, 2H).

20 製造例 1 3 6

1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン



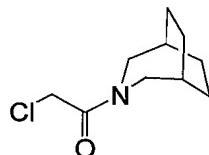
アゼチジン塩酸塩 2. 4 g から、上記製造例 1 3 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.22 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.29–2.39 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.30 (t, 2H).

5

製造例 1 3 7

1-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナー-3-イル)-2-クロロエタノン

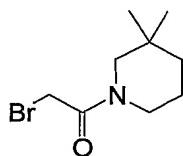


10 3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン 1.2 g から、上記製造例 1 3 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.59–1.77 (m, 8H), 2.06–2.14 (m, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.73 (d, 2H), 4.14 (s, 2H).

15 製造例 1 3 8

2-ブロモ-1-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エタノン

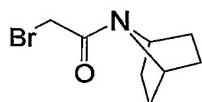


3,3-ジメチルピペリジン 250 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.1 ml を加え、氷冷下で塩化ブロモアセチル 0.2 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出後、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 420 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.40–1.45 (m, 2H), 1.56–1.62 (m, 1H), 1.68–1.76 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.39 (t, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.87 (d, 2H).

5 製造例 1 3 9

1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)-2-ブロモエタノン

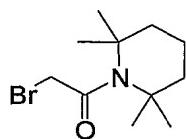


7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 250mg から、上記製
10 造例 1 3 8 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 320mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.45–1.58 (m, 4H), 1.79–1.96 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.24 (t, 1H), 4.64 (t, 1H).

製造例 1 4 0

15 2-ブロモ-1-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)エタノン

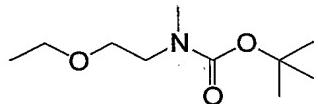


2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 4.1ml から、上記製造例 1 3 8 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.8g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.48 (s, 12H), 1.78 (s, 6H), 3.99 (s, 2H).

製造例 1 4 1

t e r t - ブチル (2-エトキシエチル) メチルカルバメート

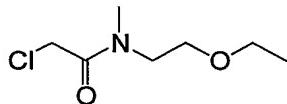


2-エトキシエチルアミン 502 mg を水 4 ml に溶解し、1, 4-ジオキサン 10 ml を加え、氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.4 g を順次加えた。室温まで昇温しながら一晩時間攪拌した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、tert-ブチル (2-エトキシエチル) カルバメートを 1.1 g 得た。60% 水素化ナトリウム 253 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に懸濁し、氷冷下、tert-ブチル (2-エトキシエチル) カルバメート 1.1 g のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を滴下した。室温まで昇温しながら 30 分間攪拌した後、氷冷下でヨウ化メチル 0.7 ml を加え、室温まで昇温しながら一晩時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 1.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.19 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.91 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 4H).

製造例 142

2-クロロ-N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアセトアミド



tert-ブチル (2-エトキシエチル) メチルカルバメート 1.2 g をジクロロメタン 6 ml に溶解し、氷冷下でトリフルオロ酢酸 6 ml を加えた。室温まで昇温しながら 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、(2-エトキシエチル) メチルアミントリフルオロ酢酸塩 (粗生成物) 2.

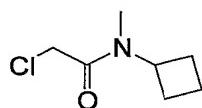
3 g から、上記製造例 1 1 9 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7.99 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.14-1.21 (m, 3H), 2.99 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 3.43-3.61 (m, 6H), 4.09 (s, 1H), 4.21 (s, 1H).

5

製造例 1 4 3

2-クロロ-N-シクロブチル-N-メチルアセトアミド



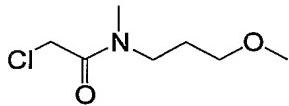
シクロブチルアミンから、上記製造例 1 4 1 の合成法に準じて合成した、
10 t e r t - ブチル シクロブチルメチルカルバメート 1.0 g から、上記製
造例 1 4 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.01 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.62-1.80 (m, 2H), 2.05-2.35 (m, 4H),
2.96 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 4.07 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.28-4.43
(m, 0.5H), 4.84-4.94 (m, 0.5H).

15

製造例 1 4 4

2-クロロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルアセトアミド



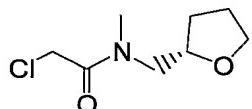
3-メトキシプロピルアミンから、上記製造例 1 4 1 の合成法に準じて合
20 成した、 t e r t - ブチル (3-メトキシプロピル) メチルカルバメート
1.2 g から、上記製造例 1 4 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5
8.1 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.79-1.89 (m, 2H), 2.94 (s, 1.5H), 3.09
(s, 1.5H), 3.32 (s, 1.5H), 3.33 (s, 1.5H), 3.35-3.48 (m, 4H), 4.06 (s,

1H), 4.15 (s, 1H).

製造例 145

2-クロロ-N-メチル-N-[(S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]アセトアミド



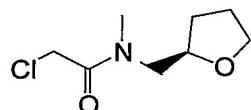
(S)-テトラヒドロフルフリルアミンから、上記製造例141の合成法に準じて合成した、tert-ブチルメチル[(S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]カルバメート1. 3gから、上記製造例142の合成法に準じて合成し、標題化合物を859mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.46-1.58 (m, 1H), 1.81-2.08 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 3.14-3.22 (m, 2.5H), 3.35 (dd, 0.5H), 3.50 (dd, 0.5H), 3.71-3.80 (m, 1.5H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 2.5H), 4.27 (d, 0.5H).

15

製造例 146

2-クロロ-N-メチル-N-[(R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]アセトアミド



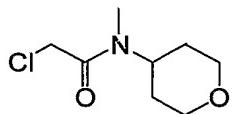
(R)-テトラヒドロフルフリルアミンから、上記製造例141の合成法に準じて合成した、tert-ブチルメチル[(R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]カルバメート1. 3gから、上記製造例142の合成法に準じて合成し、標題化合物を909mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.46-1.58 (m, 1H), 1.81-2.08 (m, 3H),

3.02 (s, 1H), 3.14–3.22 (m, 2.5H), 3.35 (dd, 0.5H), 3.50 (dd, 0.5H),
 3.71–3.80 (m, 1.5H), 3.82–3.89 (m, 1H), 4.00–4.14 (m, 2.5H), 4.27 (d,
 0.5H).

5 製造例 1 4 7

2-クロロ-N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アセトアミド

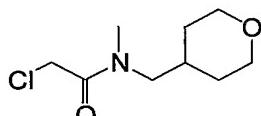


4-テトラヒドロピラニルアミンから、上記製造例 1 4 1 の合成法に準じて合成した、tert-ブチルメチル(テトラヒドロピラン-4-イル)カルバメート 3.76 mg から、上記製造例 1 4 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.98 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.51–1.82 (m, 4H), 1.88–1.97 (m, 1H),
 2.86 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 3.45–3.54 (m, 2H), 3.97–4.12 (m, 3.5H),
 4.60–4.70 (m, 0.5H).

製造例 1 4 8

2-クロロ-N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アセトアミド



4-アミノメチルテトラヒドロピランから、上記製造例 1 4 1 の合成法に準じて合成した、tert-ブチルメチル(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)カルバメート 2.49 mg から、上記製造例 1 4 2 の合成法に準じ

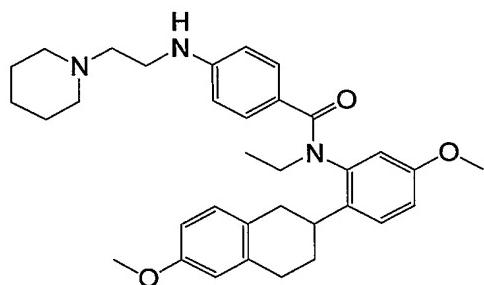
て合成し、標題化合物を 100 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.27–1.43 (m, 2H), 1.52–1.62 (m, 2H), 1.74–2.02 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.19–3.42 (m, 4H), 3.93–4.03 (m, 2H), 4.05–4.11 (m, 2H).

5

実施例 361

N—エチル—N—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル]—4—(2—ピペリジン—1—イルエチルアミノ) ベンズアミド



10

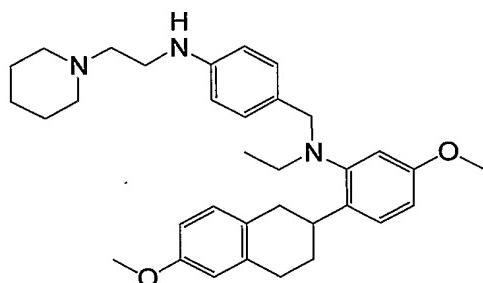
エチル [5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] アミンと、塩化4—ブロモベンゾイルから、上記製造例 86 の合成法に準じて合成した、4—ブロモ—N—エチル—N—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] ベンズアミド 299 mg を 1, 4—ジオキサン 10 ml に懸濁し、1—(2—アミノエチル) ピペリジン 0.13 ml、ナトリウム t e r t—ブロキシド 88 mg、(±)—2, 2'—ビス(ジフェニルホスフィノ) —1, 1'—ビナフチル 23 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) —クロロホルム付加物 13 mg を順次加え、100°Cで一晩時間攪拌した。放冷後、不溶物をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル—テトラヒドロフラン系) で精製し、標題化合物を 25

3 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.21 (t, 3H), 1.40–1.47 (m, 2H), 1.52–1.57 (m, 4H), 1.71–1.89 (m, 1H), 2.32–2.42 (m, 4H), 2.49–2.56 (m, 2H), 2.64–2.90 (m, 4H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.75–4.00 (m, 8H), 4.54 (brs, 1H), 6.30–6.37 (m, 2H), 6.59–6.71 (m, 3H), 6.77–6.94 (m, 3H), 7.07–7.22 (m, 4H).

実施例 3 6 2

エチル [5–メトキシ–2–(6–メトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロナフタレン–2–イル) フェニル] [4–(2–ピペリジン–1–イルエチルアミノ) ベンジル] アミン

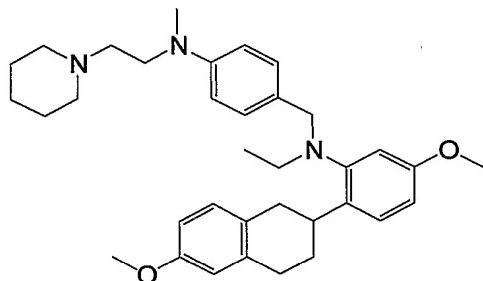


N–エチル–N–[5–メトキシ–2–(6–メトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロナフタレン–2–イル) フェニル] –4–(2–ピペリジン–1–イルエチルアミノ) ベンズアミド 237 m g から、上記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 225 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.91 (t, 3H), 1.40–1.47 (m, 2H), 1.53–1.58 (m, 4H), 1.75–1.82 (m, 2H), 2.34–2.43 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.66–2.80 (m, 2H), 2.83–3.00 (m, 4H), 3.11 (t, 2H), 3.68–3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.51 (dd, 2H), 6.67–6.72 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.14 (d, 1H).

実施例 3 6 3

エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] {4-[メチル(2-ピペリジン-1-イルエチル) アミノ] ベンジル} アミン



5

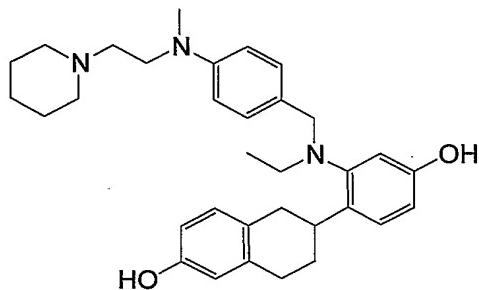
エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエチルアミノ) ベンジル] アミン 1.23 mg から、上記製造例 1 8 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.18 mg 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.91 (t, 3H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 6H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.82-2.99 (m, 7H), 3.45 (t, 2H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.67-6.73 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 1H).

15

実施例 3 6 4

6-{2-[エチル{4-[メチル(2-ピペリジン-1-イルエチル) アミノ] ベンジル} アミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



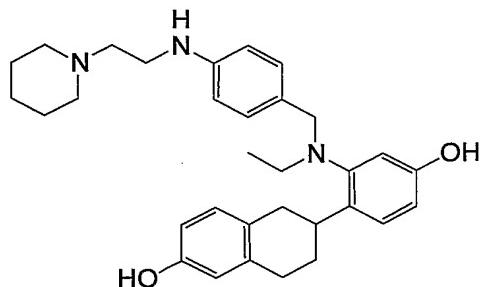
エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] {4-[メチル(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]ベンジル} アミン 108 mg をジクロロメタン 5 mL に溶解し、氷冷下、三臭化ほう素 (1.0 M ジクロロメタン溶液) 1.0 mL を加えた。室温まで昇温しながら 30 分間攪拌した後、氷冷下でメタノール 2 mL を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) で精製し、標題化合物を 58 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 6H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.65-2.84 (m, 9H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.44-6.53 (m, 5H), 6.62 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 9.00 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H).

ESI-Mass; 514 [M⁺+H]

実施例 3 6 5

6-{2-[エチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



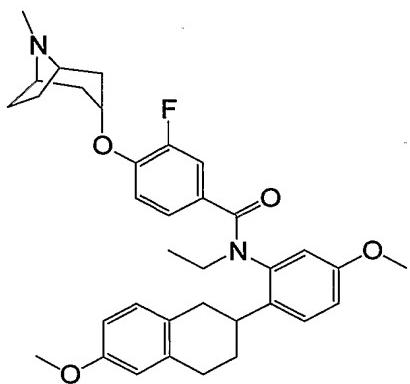
エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエチルアミノ) ベンジル] アミン 213 mg から、上記実施例364の合成法
5 に準じて合成し、標題化合物を 142 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H),
1.43-1.51 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 4H), 2.40 (t, 2H),
2.49-2.55 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 4H), 3.02 (q, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H),
3.75 (s, 2H), 5.17 (t, 1H), 6.41 (d, 2H), 6.45-6.50 (m, 3H), 6.59 (d,
10 1H), 6.78 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 9.00 (brs, 1H), 9.04 (brs,
1H).

ESI-Mass; 500 [M⁺+H]

実施例366

15 N-エチル-3-フルオロ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,
2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-4-(8-
メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルオキシ) ベンズ
アミド

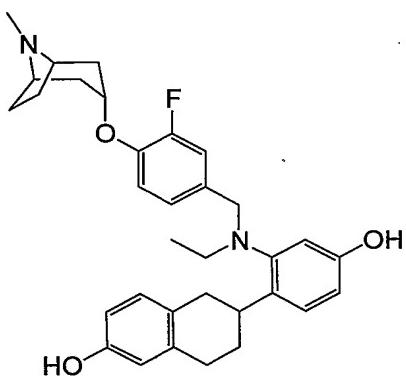


60 %水素化ナトリウム 187 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 m
 1 に懸濁し、氷冷下でトロピン 599 mg を加えた。室温まで昇温しながら
 30 分間攪拌した後、エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2,
 5 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと、塩化 3,
 4-ジフルオロベンゾイルから、上記製造例 87 の合成法に準じて合成した、
 N-エチル-3, 4-ジフルオロ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキ
 シ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ベン
 ズアミド 383 mg の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を加え、
 10 80 °Cで一晩時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
 酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸カリウムで乾
 燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ー(クロロホルム-メタノール系) で精製し、標題化合物を 143 mg 得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.66-0.74 (m, 0.5H), 1.23 (t, 3H),
 15 1.83-2.16 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.45-2.57 (m, 0.5H), 2.66-2.91 (m, 4H),
 3.08-3.14 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 6H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.48-4.55 (m,
 1H), 6.57-7.15 (m, 10H).

実施例 367

20 6-{2-{エチル [3-フルオロ-4-(8-メチル-8-アザビシクロ

[3. 2. 1] オクター-3-イルオキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



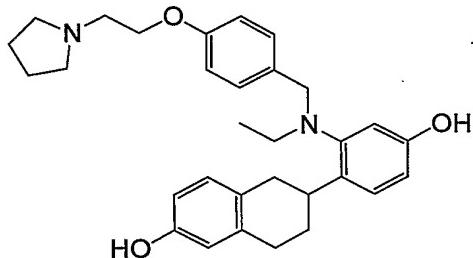
N—エチル-3-フルオロー-N—[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-4-(8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イルオキシ) ベンズアミドから、上記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成した、エチル [3-フルオロー-4-(8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イルオキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]アミン 1 2 3 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 0 8 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 3H), 1.83-2.00 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.49-2.59 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.82 (q, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.87 (dd, 2H), 4.51 (t, 1H), 6.44-6.52 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.98 (dd, 2H), 8.98 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H). ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 3 6 8

6-{2-{エチル [4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ

タレン-2-オール



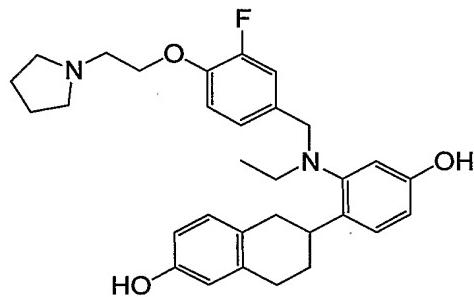
4-ベンジルオキシ安息香酸 1.2 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、塩化オキサリル 0.7 ml と N, N-ジメチルホルムアミド 0.05 ml を加え、室温で一晩時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、塩化 4-ベンジルオキシベンゾイル全量にテトラヒドロフラン 30 ml、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 5 ml、5-メトキシー-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 1.0 g を順次加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して得た、4-ベンジルオキシ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミド 2.0 g を、メタノール 40 ml とテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 0.3 g を加え、水素常圧雰囲気下で 1 時間攪拌した後、反応液をろ過し、溶媒を減圧留去して得た、4-ヒドロキシ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミド全量を、N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸セシウム 3.4 g、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 773 mg を順次加え、80°C で一晩時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して得た、
 N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド1. 3 g から、上記実施例160の合成法に準じて合成し、標題化合物を243 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.92 (t, 3H), 1.28-1.75 (m, 2H),
 1.83-1.88 (m, 4H), 2.62-2.77 (m, 8H), 2.86-2.97 (m, 4H), 3.52-3.59 (m,
 1H), 3.88 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.54-6.59 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.69
 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).
 ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例369

6-{2-{エチル[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン1. 3 g と、4-ベンジルオキシー-3-フルオロ安息香酸1.0 g から、上記実施例368の合成法に準じて合成し、標題化合物を460 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.94 (t, 3H), 1.68-1.77 (m, 2H),

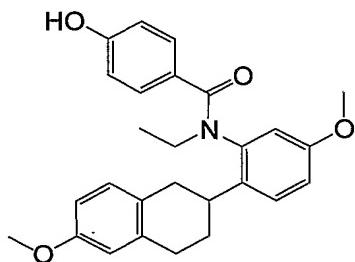
1.83–1.86 (m, 4H), 2.64 (d, 2H), 2.75–2.83 (m, 6H), 2.93–3.04 (m, 4H),
 3.69–3.71 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.55–6.61 (m, 3H), 6.65
 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91–6.94 (m, 1H), 6.98 (s, 1H),
 7.06 (d, 1H).

5 ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

製造例 1 4 9

N—エチル—4—ヒドロキシ—N—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] ベンズア

10 ミド

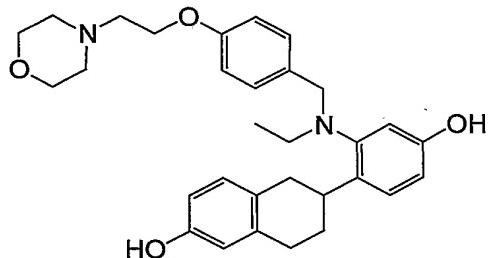


5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニルアミン 9. 3 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、ピリジン 8. 0 ml、無水酢酸 6. 2 ml を順次加え、室温で一晩時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、N—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] アセトアミド 9. 1 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 2. 7 g を加え、2 時間加熱還流した。冰冷下で濃アンモニア水 1 ml と無水硫酸マグネシウムを加えてろ過後、溶媒を減圧留去し、エチル [5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] ベンズアミドを得た。

- ロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンを 8. 8 g 得た。4-ベンジルオキシ安息香酸 9. 1 g をジクロロメタン 80 ml に溶解し、塩化オキシリル 5. 1 ml、N, N-ジメチルホルムアミド 0. 05 ml を順次加え、室温で一晩時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、塩化 4-ベンジルオキシベンゾイル全量に、1, 4-ジオキサン 100 ml、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 15 ml、エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 8. 3 g を順次加え、30 分間加熱還流した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、4-ベンジルオキシ-N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ベンズアミド（粗生成物）全量から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.3 g 得た。
- 1H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.21-1.28 (m, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.60-2.90 (m, 6H), 3.76-4.00 (m, 6H), 6.56 (d, 2H), 6.60-6.74 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (d, 1H).

20 実施例 370

6-{2-{エチル[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

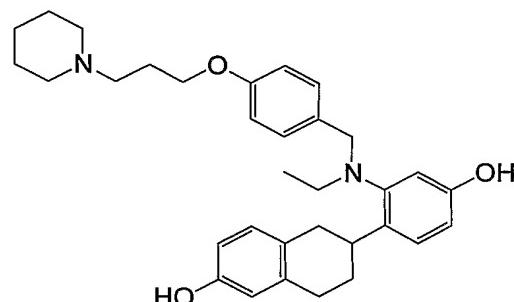


N-エチル-4-ヒドロキシ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ベンズアミド 250mg と、4-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 140mg から、上記実施例 36.8 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 225mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.71-1.77 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 6H), 2.79-2.91 (m, 6H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.57-6.62 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.11 (d, 2H).

実施例 371

6-{2-{エチル[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



N-エチル-4-ヒドロキシ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ベンズ

アミド 500 mg と、1-(3-クロロプロピル)ピペラジン塩酸塩 298 mg から、上記実施例 368 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 410 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.96 (t, 3H), 1.63–1.67 (m, 6H), 5 1.73–1.76 (m, 2H), 1.91–1.96 (m, 2H), 2.45–2.65 (m, 8H), 2.72–2.78 (m, 2H), 2.89–2.98 (m, 2H), 3.50–3.58 (m, 1H), 3.93–3.97 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.55–6.59 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.06–7.08 (m, 3H).

10 実施例 372

6-{2-{エチル[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 N-エチル-4-ヒドロキシ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミド 1.0 g と、4-(2-クロロアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 830 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し、炭酸セシウム 1.0 g を加え、60°Cで 1 時間攪拌した。反応液 20 に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、4-{2-{4-{エチル[5-メトキ

シ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]カルバモイル}フェノキシ}アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを2. 2 g 得た。この化合物全量を用い、上記実施例22の合成法に準じて合成した、N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-4-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド1. 5 g から、上記実施例160の合成法に準じて合成し、標題化合物を300 mg 得た。

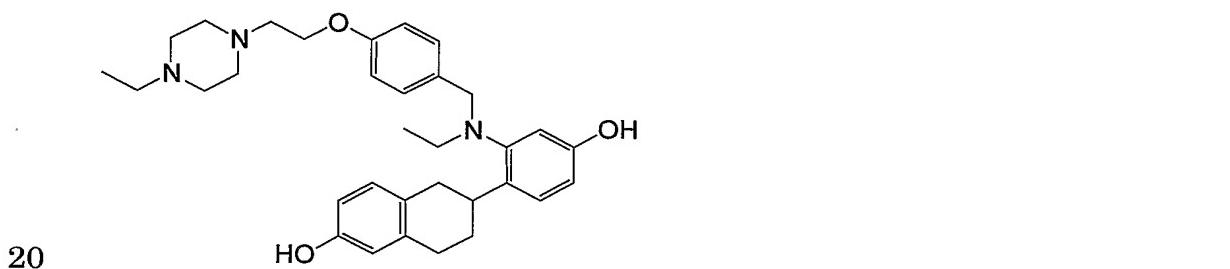
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.95 (t, 3H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 4H), 2.66-2.68 (m, 2H), 2.76-2.82 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 6H), 3.57-3.72 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.57-6.61 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.11 (d, 2H).

ESI-Mass; 502 [M⁺+H]

15

実施例373

6-{2-{エチル[4-{2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



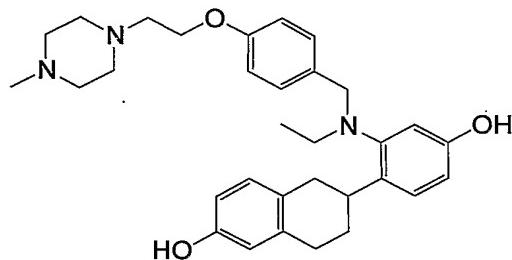
6-{2-{エチル[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

ナフタレン-2-オール200mgから、下記実施例786の合成法に準じて合成し、標題化合物を102mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.94 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.67-1.77 (m, 2H), 2.49 (q, 2H), 2.60-2.70 (m, 8H), 2.77-2.81 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.56-6.59 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.10 (d, 2H).

実施例374

10 6-[2-{エチル{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-ヒドロキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



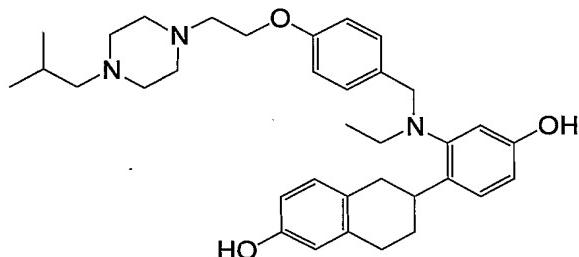
15 N-エチル-N-[5-メトキシー-2-(6-メトキシー-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-4-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ベンズアミドから、上記実施例337の合成法に準じて合成した、エチル[5-メトキシー-2-(6-メトキシー-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン650mgから、上記製造
20 例18の合成法に準じて合成し、エチル[5-メトキシー-2-(6-メトキシー-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミンを

490mg 得た。この化合物全量を用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を70mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.97 (t, 3H), 1.71–1.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.50–2.68 (m, 11H), 2.76–2.82 (m, 4H), 2.91–2.96 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.54–6.60 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.11 (d, 2H).

実施例375

6 – {2 – {エチル {4 – [2 – (4 – イソブチルピペラジン – 1 – イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} – 4 – ヒドロキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



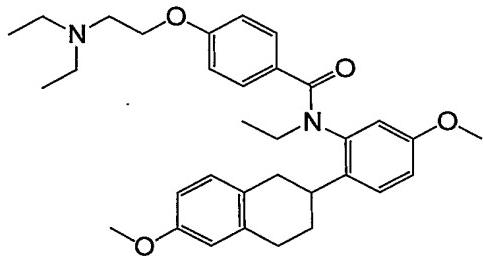
N – エチル – N – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] – 4 – (2 – オキソ – 2 – ピペラジン – 1 – イルエトキシ) ベンズアミド 650mg をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、酢酸 (触媒量)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 760mg、イソブチルアルデヒド 260mg を順次加え、室温で一晩時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、N – エチル – 4 – [2 – (4 – イソブチルピペラジン – 1 – イル) – 2 – オキソエトキシ] – N – [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] –

ンズアミド 5.60 mg から、上記実施例 1.60 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.20 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.89 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94 (t, 3H), 1.70–1.78 (m, 1H), 1.84–1.87 (m, 2H), 2.11 (d, 2H), 2.47–2.50 (m, 4H), 5 2.64–2.69 (m, 4H), 2.77–2.81 (m, 4H), 2.90 (q, 2H), 3.54–3.60 (m, 1H), 3.74–3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.56–6.60 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.09 (d, 2H).

実施例 3.7.6

10 4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミド

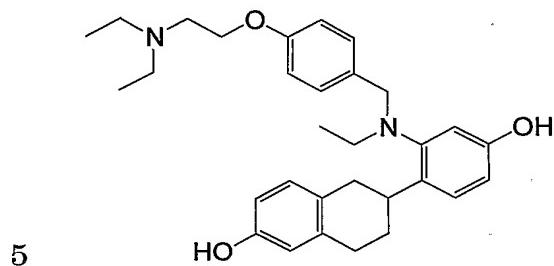


15 N-エチル-4-ヒドロキシ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミド 2.50 mg と、塩化2-ジエチルアミノエチル塩酸塩 1.30 mg から、上記製造例 4.0 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.23 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.56–0.65 (m, 0.5H), 1.02–1.08 (m, 6H), 1.23 (t, 3H), 1.42–1.52 (m, 0.5H), 1.65–1.89 (m, 1.5H), 2.37–2.47 (m, 20 0.5H), 2.56–2.90 (m, 10H), 3.77–3.83 (m, 6H), 3.84–4.08 (m, 4H), 6.59–6.97 (m, 7H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.20–7.31 (m, 2H).

実施例 377

6 - { 2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - N - エチル - N - [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] ベンズアミドから、上記実施例 337 の合成法に準じて合成した、[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] アミン 149mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 159mg 得た。

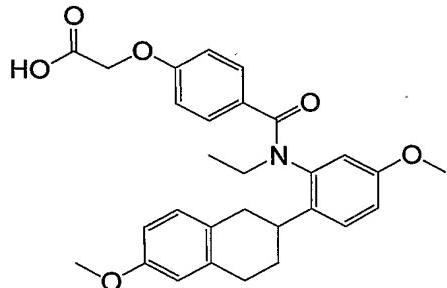
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 0.94 (t, 6H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 6H), 2.68-2.76 (m, 4H), 2.80 (q, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.45-6.50 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.73-6.80 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 9.00 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H).

ESI-Mass: 489 [M⁺+H]

20 製造例 150

{ 4 - { エチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } フェノキシ }

酢酸

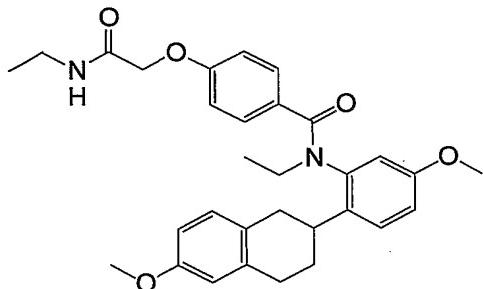


N—エチル—4—ヒドロキシ—N—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] ベンズアミドと、クロロ酢酸エチルから、上記製造例40の合成法に準じて合成した、{4—{エチル [5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] カルバモイル} フェノキシ}酢酸 エチルエステル 275 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えた。室温まで昇温しながら
10 1. 5 時間攪拌した後、氷冷下で 2 N 塩酸を加えて反応液を酸性にした。水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 246 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.48–0.57 (m, 0.5H), 1.23 (t, 3H), 1.42–1.88 (m, 2H), 2.38–2.46 (m, 0.5H), 2.60–2.89 (m, 4H), 3.75–3.82 (m, 6H), 3.84–4.00 (m, 2H), 4.53–4.64 (m, 2H), 6.58–6.93 (m, 7H), 7.07 (t, 1H), 7.22–7.35 (m, 2H).

実施例 378

N—エチル—4—エチルカルバモイルメトキシ—N—[5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル) フェニル] ベンズアミド



{4- {エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] カルバモイル} フェノキシ} 酢酸 2 4 4 m g をテトラヒドロフラン 8 m l に溶解し、N, N-ジメチルホ

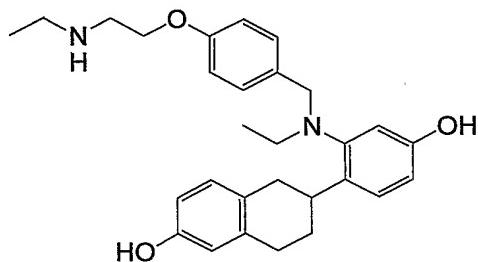
ルムアミド 1 滴を加え、塩化オキサリル 0. 0 6 m l を滴下した。室温で 2 5 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、塩化 {4- {エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] カルバモイル} フェノキシ} アセチル 3 1 0 m g を、氷冷下、エチルアミン (2. 0 M テトラヒドロフラン溶液) 3. 1 m l に加え、室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。0. 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル-テトラヒドロフラン系) で精製し、標題化合物を 2 6 9 m g 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0. 55-0. 64 (m, 0. 5H), 1. 13-1. 29 (m, 6H), 1. 47-1. 90 (m, 2H), 2. 42-2. 52 (m, 0. 5H), 2. 65-2. 92 (m, 4H), 3. 32-3. 42 (m, 2H), 3. 76-3. 83 (m, 6H), 3. 88-3. 96 (m, 2H), 4. 39-4. 46 (m, 2H), 6. 39-6. 50 (m, 1H), 6. 59-6. 95 (m, 7H), 7. 06-7. 11 (m, 1H), 7. 22-7. 35 (m, 2H).

20 実施例 3 7 9

6- {2- {エチル [4- (2-エチルアミノエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-

2-オール



N—エチル—4—エチルカルバモイルメトキシ—N— [5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル)

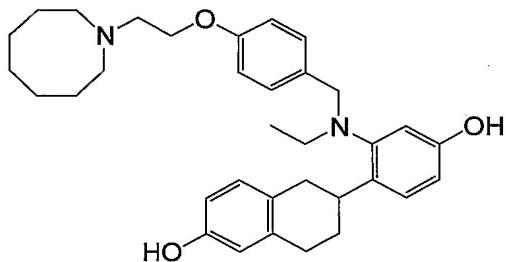
5 フェニル]ベンズアミドから、上記実施例337の合成法に準じて合成した、エチル [4—(2—エチルアミノエトキシ)ベンジル] [5—メトキシ—2—(6—メトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル)フェニル]アミン 1.43 mg から、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.38 mg 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.51—1.69 (m, 2H), 2.50—2.58 (m, 5H), 2.66—2.83 (m, 6H), 3.41—3.50 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.44—6.50 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.74—6.80 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 9.00 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H).
ESI-Mass; 461 [M⁺+H]

15

実施例380

6—{2—{[4—(2—アゾカソ—1—イルエトキシ)ベンジル]エチルアミノ}—4—ヒドロキシフェニル}—5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン—2—オール



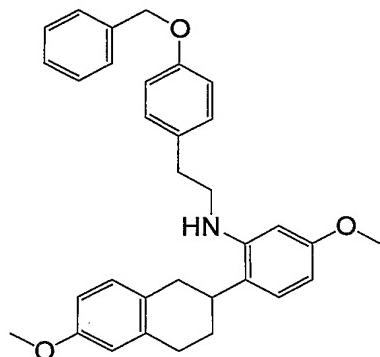
{4-[エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]カルバモイル]フェノキシ}酢酸と、ヘプタメチレンイミンから、上記実施例378の合成法に準じて合成した、4-(2-アゾカソ-1-イル-2-オキソエトキシ)-N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミド262mgから、上記実施例337の合成法に準じて合成し、[4-(2-アゾカソ-1-イルエトキシ)ベンジル]エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンを226mg得た。この化合物218mgから、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を168mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.42-1.68 (m, 12H), 2.43-2.63 (m, 6H), 2.68-2.85 (m, 6H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.44-6.51 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.73-6.79 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 8.99 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H).

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例381

[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン

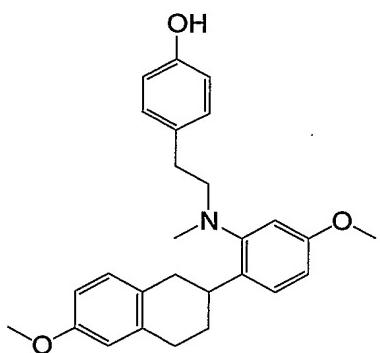


5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 400 mg と、塩化4-ベンジルオキシフェニルアセチル 700 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 591 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.74 (brs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.26-6.31 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.30-7.46 (m, 5H).

実施例 382

4-{2-{{[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミノ} エチル} フエノール

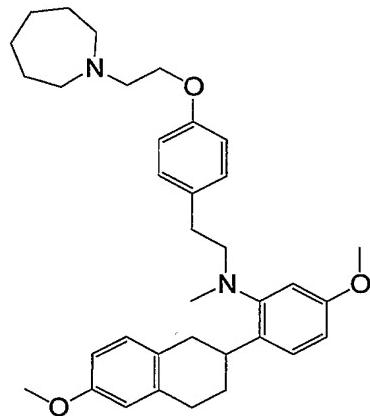


[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル] [5-メトキシー2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンから、上記製造例18の合成法に準じて合成した、[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル] [5-メトキシー2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン
5 36.7mgから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を32.0mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.66-1.83 (d, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H),
10 2.61 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H),
3.24-3.30 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.55 (d, 2H), 6.62-6.70
(m, 4H), 6.87 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例383

{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル} [5-メトキシー2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン
15



4-{2-[(5-メトキシー2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミノ]エチル}フェノール
20 16.0mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、炭酸カリ

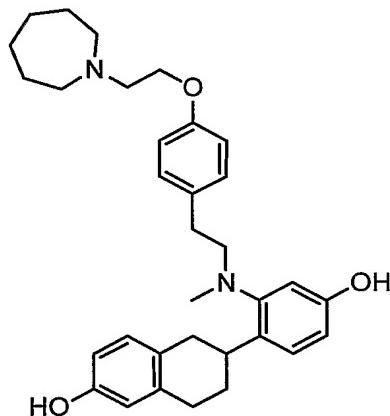
ウム 100 mg、1-(2-クロロエチル)アゼパン 110 mg を順次加え、
60°Cで2時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和
食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 15
5 7 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.57-1.70 (m, 8H), 1.75-1.90 (m, 2H),
2.76-2.89 (m, 13H), 2.93 (t, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H),
3.80 (s, 6H), 3.99 (t, 2H), 6.64-6.76 (m, 6H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (d,
2H), 7.16 (d, 1H).

10

実施例 384

6-{2-{{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}メチルアミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}[5-
メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ
ン-2-イル)フェニル]メチルアミン 154 mg から、上記実施例 111
の合成法に準じて合成し、標題化合物を 108 mg 得た。

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.47-1.58 (m, 8H), 1.60-1.78 (m, 2H),

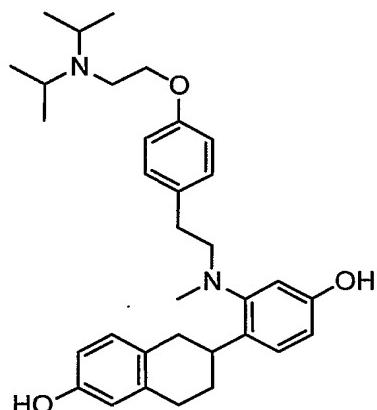
2.52–2.73 (m, 13H), 2.79 (t, 2H), 2.86–3.00 (m, 2H), 3.11–3.21 (m, 1H),
 3.91 (t, 2H), 6.43–6.51 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.79 (d,
 1H), 6.96–7.03 (m, 3H), 8.97 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

ESI-Mass; 515 [M⁺H]

5

実施例 385

6 – {2 – {{2 – [4 – (2 – ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル]
 エチル} メチルアミノ} – 4 – ヒドロキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テ
 トラヒドロナフタレン – 2 – オール



10

4 – {2 – {[5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テト
 ラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] メチルアミノ} エチル} フエノ
 ールと、(2 – クロロエチル) ジイソプロピルアミンから、上記実施例 383
 の合成法に準じて合成した、{2 – [4 – (2 – ジイソプロピルアミノエトキ
 シ) フェニル] エチル} [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3,
 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] メチルアミン 1.77 m
 g から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.30 m
 g 得た。

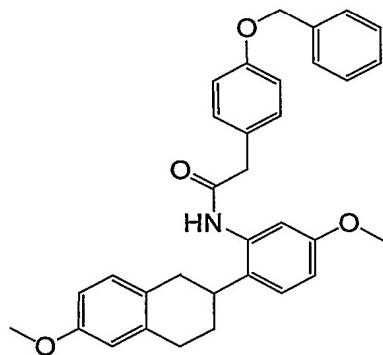
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.96 (d, 12H), 1.58–1.76 (m, 2H),
 2.53–2.69 (m, 9H), 2.71 (t, 2H), 2.89–3.03 (m, 4H), 3.12–3.22 (m, 1H),

3.76 (t, 2H), 6.43–6.50 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.96–7.02 (m, 3H), 8.97 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

5 製造例 1 5 1

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アセトアミド



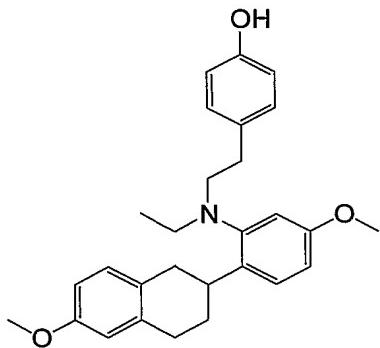
10 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン1. 1 g と、塩化4-ベンジルオキシフェニルアセチル1. 3 g から、上記製造例8 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を1. 6 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.68–1.84 (m, 2H), 2.25–2.35 (m, 1H), 2.51–2.70 (m, 3H), 2.76–2.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.65–6.74 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14–7.20 (m, 3H), 7.30–7.42 (m, 3H), 7.65 (d, 1H).

実施例 3 8 6

20 4-{2-[エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミノ]エチル}フェノ

ール



2-(4-ベンジルオキシフェニル)-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]

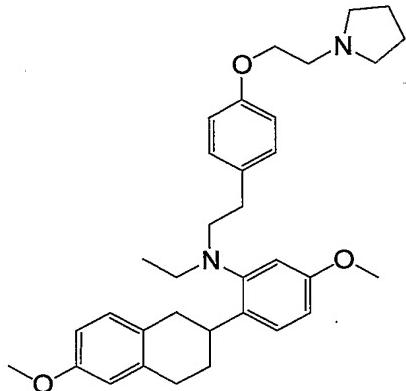
- 5 アセトアミドから、上記実施例337の合成法に準じて合成した、[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン1.
 10 3 gから、上記実施例36の合成法に準じて合成し、[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンを1.
 2 g得た。この化合物全量を用い、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を920mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.97 (t, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.61-6.73 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.94-7.00 (m, 3H), 7.17 (d, 1H).

実施例387

- 20 エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]{2-[4-(2-ピロリジン-1-イ

ルエトキシ) フェニル] エチル} アミン

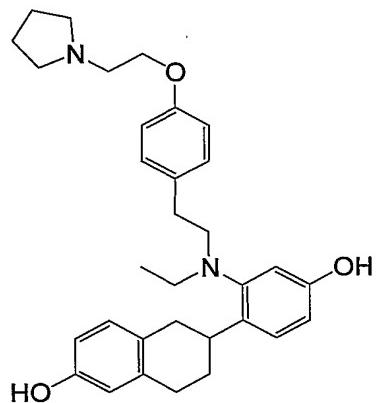


4-{2-[エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,
4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミノ}エチル}フェ
ノール 3.02 mg と、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 1.55 m
g から、上記製造例 4.0 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.14 mg
得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.97 (t, 3H), 1.75-1.87 (m, 6H),
2.58-2.66 (m, 6H), 2.67-3.02 (m, 8H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.54-3.63 (m,
10 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 6.66-6.72 (m, 3H),
6.74-6.80 (m, 3H), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.18 (d, 1H).

実施例 388

6-{2-[エチル{2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



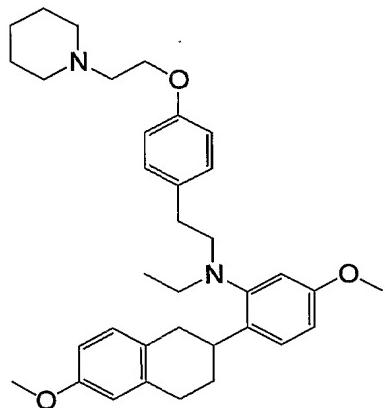
エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] {2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) フェニル] エチル} アミン 314 mg から、上記実施例 1 1
5 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 235 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.95 (t, 3H), 1.48-1.62 (m, 4H), 1.86-1.98 (m, 5H), 2.44-3.12 (m, 14H), 3.74-3.84 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.36-6.41 (m, 2H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.04 (d, 1H).

10 ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 3 8 9

エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] {2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] エチル} アミン
15

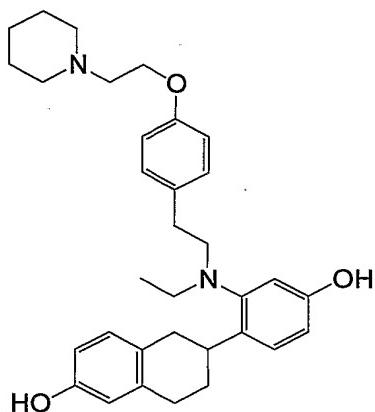


4 - { 2 - {エチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] アミノ} エチル} フエ
ノール 3.02 mg と、 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン塩酸塩 1.68 m
5 g から、 上記製造例 4.0 の合成法に準じて合成し、 標題化合物を 3.64 mg
得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.97 (t, 3H), 1.38-1.47 (m, 2H),
1.55-1.63 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.40-3.03 (m, 14H), 3.06-3.14 (m,
2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.01-4.05 (m, 2H),
10 6.66-6.79 (m, 6H), 6.97 (d, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.18 (d, 1H).

実施例 390

6 - { 2 - {エチル { 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フ
エニル] エチル} アミノ} - 4 - ヒドロキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -
15 テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



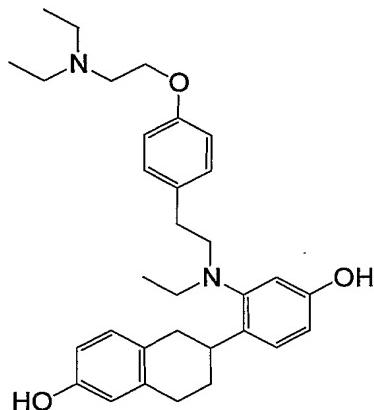
エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] {2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] エチル} アミン 3 6 4 m g から、上記実施例 1 1
5 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2 6 5 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (t, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 2H), 2.30-2.72 (m, 14H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 6.43-6.62 (m, 3H), 6.68-6.80 (m, 3H), 6.95-7.05 (m, 3H), 9.00 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 3 9 1

6 - {2 - {{2 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) フェニル] エチル} エチルアミノ} - 4 - ヒドロキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール
15



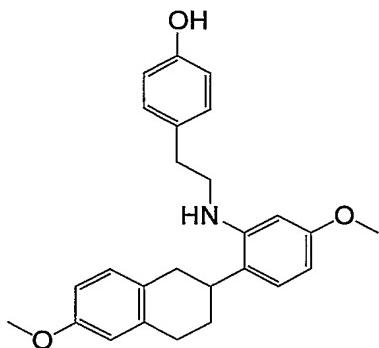
4-{2-[エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミノ}エチル}フェノール 3.24mg と、(2-クロロエチル)ジエチルアミン塩酸塩 1.68mg
5 から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、{2-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]エチル}エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン全量を用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.12mg 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.95 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 4H), 2.54-3.16 (m, 15H), 3.78-3.82 (m, 2H), 6.40-6.46 (m, 3H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.86-7.00 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H).
ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

15

実施例392

4-{2-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミノ]エチル}フェノール

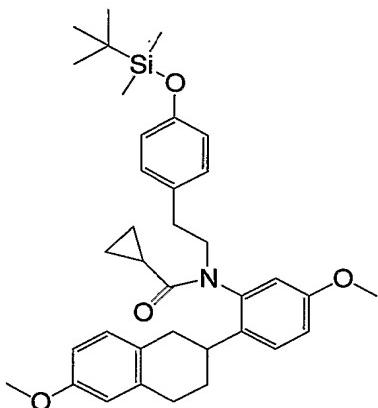


2-(4-ベンジルオキシフェニル)-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アセトアミドから、上記実施例337の合成法に準じて合成した、[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン2. 5 gから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を1. 9 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.75-1.89 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.73-2.93 (m, 5H), 3.28-3.42 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.26-6.31 (m, 2H), 6.65-6.74 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.97-7.08 (m, 3H).

製造例152

15 シクロプロパンカルボン酸 {2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]エチル}[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミド



4 - { 2 - [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニルアミノ] エチル } フエノールから、

上記実施例 201 の合成法に準じて合成した、{ 2 - [4 - (t e r t - ブチ

5 ルジメチルシリルオキシ) フェニル] エチル } [5 - メトキシ - 2 - (6 - メ
トキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル]
アミン 2. 3 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、トリエチルアミン
8.95 mg を加え、氷冷下、塩化シクロプロパンカルボニル 6.93 mg を滴
下し、室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶
媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン
- 酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 2. 3 g 得た。

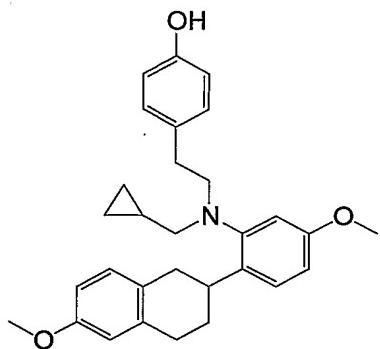
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.10 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.55-0.68
(m, 2H), 0.92 (s, 9H), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.72-2.95 (m, 6H), 2.97-3.08

15 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.18-4.27 (m, 1H), 6.59 (dd,
1H), 6.64 (d, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.91-6.97 (m,
2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H).

実施例 393

20 4 - { 2 - { シクロプロピルメチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ -

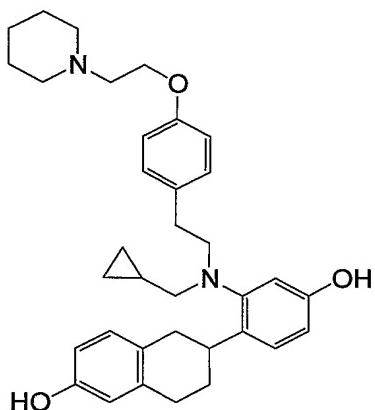
1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミノ} エチル} フェノール



シクロプロパンカルボン酸 {2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) フェニル] エチル} [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミド 2. 3 g から、上記実施例 337 の合成法に準じて合成した、{2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) フェニル] エチル} シクロプロピルメチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンのろ液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 M テトラヒドロフラン溶液) 4 mL を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、15 標題化合物を 1. 7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.02-0.14 (m, 2H), 0.37-0.44 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.56-2.90 (m, 8H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 6.61-6.73 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 7.17 (d, 1H).

6- {2- {シクロプロピルメチル {2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] エチル} アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



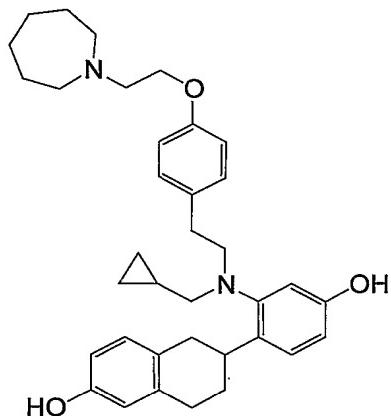
5 4- {2- {シクロプロピルメチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミノ} エチル} フェノールと、1- (2-クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、
上記製造例40の合成法に準じて合成した、シクロプロピルメチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] {2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] エチル} アミン351mgから、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を159mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.04–0.16 (m, 2H), 0.32–0.44 (m, 2H), 0.72–0.80 (m, 1H), 1.48–1.82 (m, 10H), 2.54–2.92 (m, 12H), 2.96–3.16 (m, 3H), 3.76–3.88 (m, 2H), 6.36–6.42 (m, 3H), 6.58–6.64 (m, 2H), 6.78–6.82 (m, 2H), 6.94–7.00 (m, 2H), 7.16 (d, 1H).

ESI-Mass; 541 [M⁺+H]

実施例 3 9 5

チル} シクロプロピルメチルアミノ} - 4 - ヒドロキシフェニル} - 5 , 6 ,
7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



4 - { 2 - { シクロプロピルメチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ
5 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] アミノ }
エチル } フェノールと、 1 - (2 - クロロエチル) アゼパン塩酸塩から、 上
記製造例 4 0 の合成法に準じて合成した、 { 2 - [4 - (2 - アゼパン - 1 -
イルエトキシ) フェニル] エチル } シクロプロピルメチル [5 - メトキシ -
2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル)
10 フェニル] アミン 3.92 mg から、 上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成
し、 標題化合物を 1.88 mg 得た。

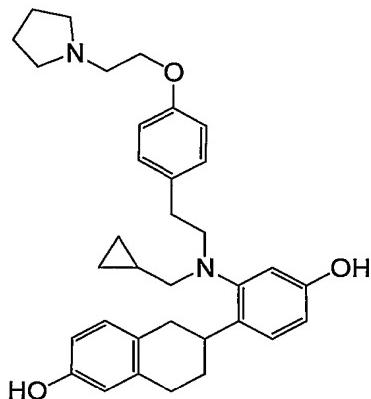
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.02-0.06 (m, 2H), 0.37-0.42 (m, 2H),
0.82-0.88 (m, 1H), 1.58-1.82 (m, 12H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.76-2.94 (m,
8H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 2H), 6.42-6.46
15 (m, 3H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.96-6.98 (m,
2H), 7.06 (d, 1H).

ESI-Mass; 555 [M⁺+H]

実施例 3 9 6

20 6 - { 2 - { シクロプロピルメチル { 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ

ルエトキシ) フェニル] エチル} アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



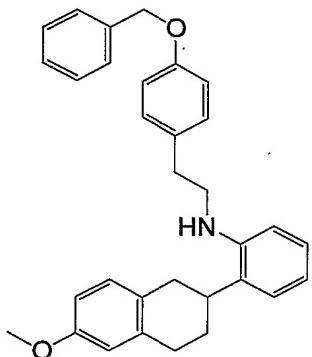
4-{2-{シクロプロピルメチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミノ}エチル}フェノールと、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、シクロプロピルメチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]{2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}アミン284mgから、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を241mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.02-0.06 (m, 2H), 0.37-0.42 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 6H), 2.52-2.90 (m, 14H), 2.96-3.06 (m, 3H), 3.74-3.84 (m, 2H), 6.36-6.40 (m, 3H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.08 (d, 1H).

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

実施例397

[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル][2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン



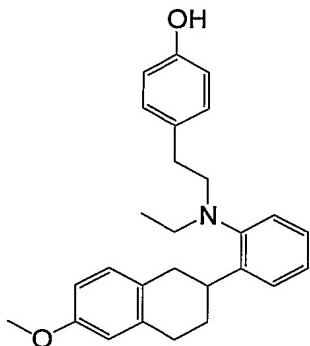
塩化4-ベンジルオキシフェニルアセチル2. 3 gと、2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン1. 5 gから、上記実施例152の合成法に準じて合成し、標題化合物を1.

5 0 g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.81-1.92 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.72 (brs, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.09-7.13 (m, 3H), 7.16 (dt, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H).

実施例398

4-{2-[エチル[2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]アミノ]エチル}フェノール



15

[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル][2-(6-メトキシ-1,

2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] フェニル] アミンから、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成した、[2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル] エチル [2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 9.76 mg から、上記実施例 2 5 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.35 mg 得た。

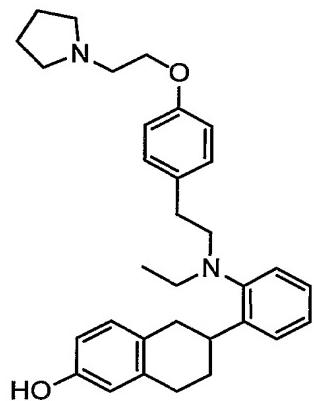
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.64-2.88 (m, 4H), 2.93 (q, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.57 (d, 2H), 6.63-6.68 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.09 (dt, 1H), 7.19 (dt, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H).

実施例 3 9 9

6-{2-[エチル{2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) フ

エニル] エチル} アミノ} フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ

15 タレン-2-オール



4-{2-[エチル[2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミノ} エチル} フェノールと、1-(2-クロロエチル) ピロリジン塩酸塩から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成した、エチル[2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド

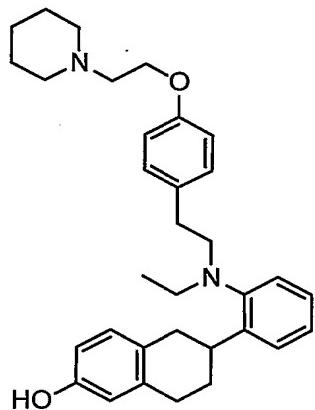
20 ロナフタレン-2-イル) フェニル] アミノ] エチル

ロナフタレン-2-イル) フェニル] {2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) フェニル] エチル} アミン 230 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 116 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.60–1.82 (m, 6H), 2.43–2.75 (m, 12H), 2.93 (q, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.41–3.50 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 6.45–6.51 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (dt, 1H), 7.18 (dt, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H). ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

10 実施例 400

6- { 2- {エチル { 2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フ
エニル] エチル} アミノ} フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ
タレン-2-オール



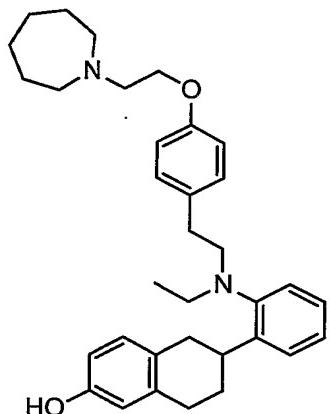
15 4-[2-[エチル[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミノ]エチル]フェノールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、エチル[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]{2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}アミン308mgから、上記実施例111

の合成法に準じて合成し、標題化合物を 260 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.31–1.39 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 1.62–1.82 (m, 2H), 2.33–2.44 (m, 4H), 2.48–2.76 (m, 8H), 2.93 (q, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.41–3.50 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 5 6.45–6.51 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (dt, 1H), 7.18 (dt, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H).
ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

実施例 4 O 1

10 6 – {2 – {{2 – [4 – (2 – アゼパン – 1 – イルエトキシ) フェニル] エチル} エチルアミノ} フェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール

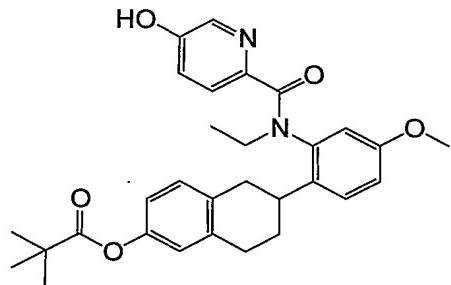


15 4 – {2 – {エチル [2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] アミノ} エチル} フェノールと、1 – (2 – クロロエチル) アゼパン塩酸塩から、上記製造例 4 O の合成法に準じて合成した、{2 – [4 – (2 – アゼパン – 1 – イルエトキシ) フェニル] エチル} エチル [2 – (6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] アミン 298 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 255 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.47–1.59 (m, 8H), 1.62–1.82 (m, 2H), 2.46–2.53 (m, 2H), 2.54–2.72 (m, 8H), 2.78 (t, 2H), 2.93 (q, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.41–3.51 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 6.45–6.51 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.08 (dt, 1H), 7.18 (dt, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H).
 5 ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

製造例 153

ピバリン酸 6-{2-[エチル(5-ヒドロキシピリジン-2-カルボニル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
 10



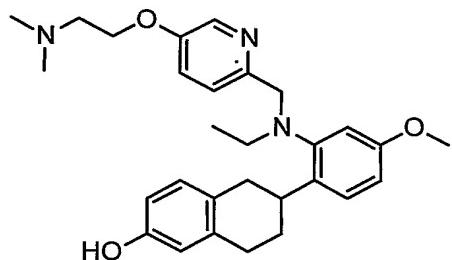
ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 6-{2-[(5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボニル)エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.63 mg から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.24 mg 得た。
 15

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.06–1.15 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.56–1.86 (m, 2H), 2.58–3.02 (m, 5H), 3.44–3.62 (m, 1H), 3.66 (s, 1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.86–4.00 (m, 1H), 6.62 (d, 0.5H), 6.71 (d, 0.5H),

6.76–6.82 (m, 3H), 6.92 (d, 0.5H), 7.01–7.07 (m, 1.5H), 7.17 (d, 0.5H), 7.21 (d, 0.5H), 7.32 (d, 0.5H), 7.41 (d, 0.5H), 7.73 (d, 0.5H), 7.76 (d, 0.5H), 10.28 (brs, 1H).

5 実施例 402

6 – {2 – {[5 – (2 –ジメチルアミノエトキシ) ピリジン – 2 –イルメチル] エチルアミノ} – 4 –メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 –テトラヒドロナフタレン – 2 –オール

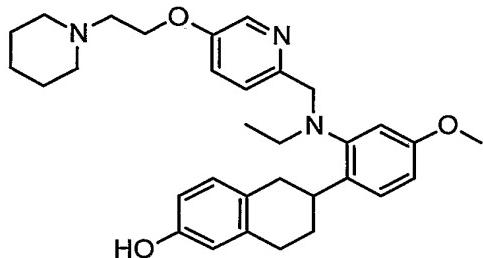


10 ピバリン酸 6 – {2 – [エチル (5 – ヒドロキシピリジン – 2 –カルボニル) アミノ] – 4 –メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 –テトラヒドロナフタレン – 2 –イル エステル 2.5 mg と、2 –クロロ – N, N –ジメチルアセトアミド 1.2 mg から、下記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC – MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

15 ESI-Mass: 476 [M⁺+H]

実施例 403

6 – {2 – {エチル [5 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) ピリジン – 2 –イルメチル] アミノ} – 4 –メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 –テトラヒドロナフタレン – 2 –オール

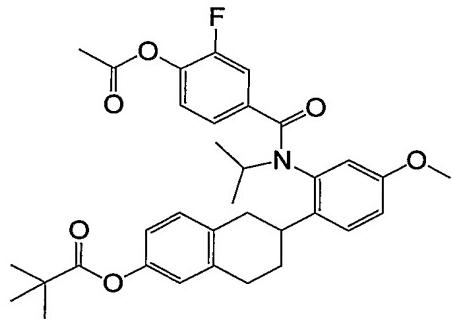


ピバリン酸 6-{2-[エチル(5-ヒドロキシピリジン-2-カルボニル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-5-イルエタノン 16 mg から、下記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 12 mg 得た。

ESI-Mass; 516 [M⁺+H]

製造例 154

10 ピバリン酸 6-{2-[(4-アセトキシ-3-フルオロベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



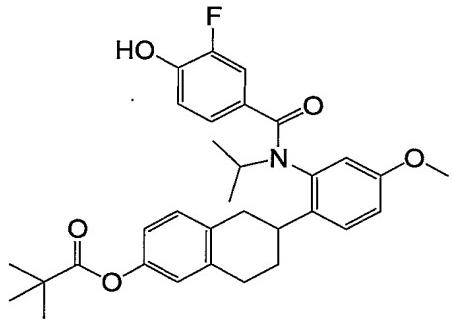
15 4-アセトキシ-3-フルオロ安息香酸 451 mg をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド 3 滴を加え、塩化オキサリル 0.24 ml を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、塩化 4-アセトキシ-3-フルオロベンゾイル 583 mg と、ピバリ

ン酸 6-(2-イソプロピルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 600mg から、上記製造例 8 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.81-0.91 (m, 0.5H), 1.04-1.14 (m, 3H), 5 1.35 (s, 9H), 1.36-1.52 (m, 4.5H), 1.70-1.89 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 0.5H), 2.63-2.91 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.82-4.96 (m, 0.5H), 6.74-7.37 (m, 8H), 7.91-7.99 (m, 1H).

製造例 155

10 ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) イソ
15 プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒド
ロナフタレン-2-イル エステル



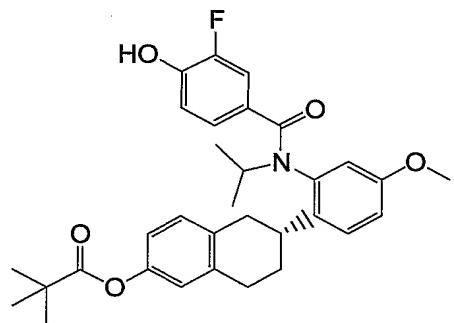
15 ピバリン酸 6-{2-[{(4-アセトキシ-3-フルオロベンゾイル) イソ
15 プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒ
ドロナフタレン-2-イル エステル 1.1g をメタノール 18ml に溶解
し、水 2ml、炭酸カリウム 321mg を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。
水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
20 イー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 637mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.34-0.48 (m, 0.5H), 1.09 (t, 3H), 1.35

(s, 9H), 1.36–1.55 (m, 4.5H), 1.71–1.91 (m, 1H), 2.31–2.44 (m, 0.5H), 2.56–2.94 (m, 4H), 3.83–3.88 (m, 3H), 4.79–4.94 (m, 1H), 5.52–5.60 (m, 0.5H), 6.68–7.16 (m, 9H).

5 製造例 156

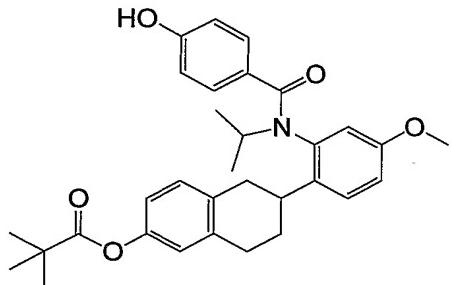
ピバリン酸 (R) – 6 – {2 – [(3 – フルオロ – 4 – ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル



10 ピバリン酸 (R) – 6 – (2 – イソプロピルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 1 5.2 mg から、上記製造例 154 および上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.84 mg 得た。

15 製造例 157

ピバリン酸 6 – {2 – [(4 – ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル

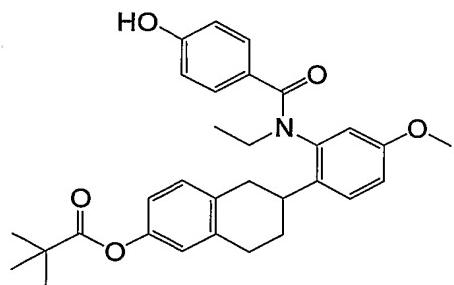


ピバリニン酸 6-(2-イソプロピルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 270 mg
から、上記製造例 154 および上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、
5 標題化合物を 266 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.01-1.10 (m, 3H), 1.36 (s, 9H),
1.41-1.48 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.58-2.89 (m,
5H), 3.82 (s, 3H), 5.84-5.90 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 6.70-6.80 (m,
2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.12 (d,
10 1H), 7.13-7.21 (m, 1H).

製造例 158

ピバリニン酸 {2-[エチル(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
15



ピバリニン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、4-アセトキシ

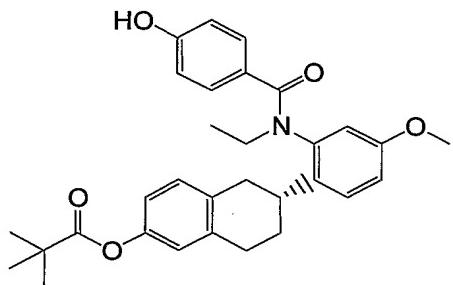
安息香酸から、上記製造例 154 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 6
 - {2 - [(4-アセトキシベンゾイル) エチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.
 2 g から、上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2. 1
 5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.57-0.66 (m, 0.5H), 1.16-1.27 (m, 3H),
 1.35 (s, 9H), 1.39-1.90 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 0.5H), 2.57-2.90 (m, 4H),
 3.76-4.03 (m, 5H), 5.97-6.05 (m, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.71-7.22 (m, 8H).

10 製造例 159

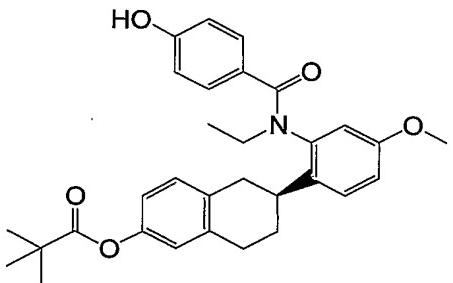
ピバリン酸 (R) - および (S) - 6 - {2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

(R)



15

(S)

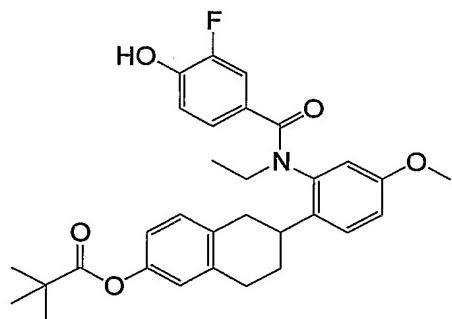


上記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短い、ピバリン酸 (R)

- 6 — { 2 — [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、保持時間の長い、ピバリン酸 (S) — 6 — { 2 — [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを得た。
- ピバリン酸 (R) — 6 — { 2 — [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
保持時間：8. 5分
- 10 ピバリン酸 (S) — 6 — { 2 — [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
保持時間：14. 6分

15 製造例 160

ピバリン酸 6 — { 2 — [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



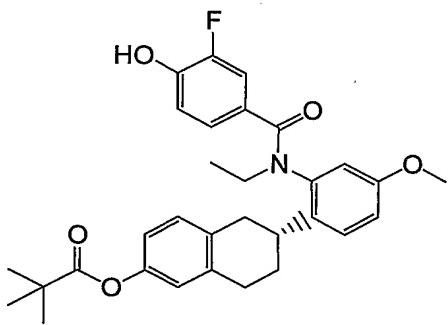
- 20 ピバリン酸 6 — (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、4-アセトキシ

—3—フルオロ安息香酸から、上記製造例154に準じて合成した、ピバリン酸 6—{2—[(4—アセトキシ—3—フルオロベンゾイル)エチルアミノ]—4—メトキシフェニル}—5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン—2—イル エステル3. 8 g から、上記製造例155の合成法に準じて合成し、標題化合物を2. 3 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.70—0.79 (m, 0.5H), 1.18—1.27 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.50—1.91 (m, 2H), 2.48—2.58 (m, 0.5H), 2.62—2.91 (m, 4H), 3.78—3.95 (m, 5H), 5.44—5.51 (m, 1H), 6.71—7.14 (m, 9H).

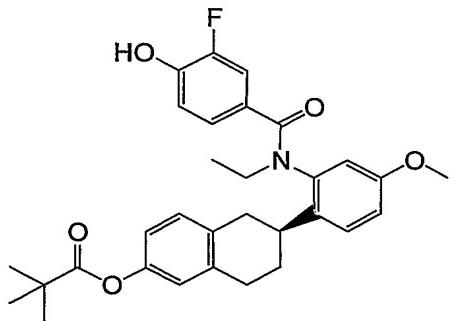
10 製造例161

ピバリン酸 (R) —および (S) —6—{2—[エチル(3—フルオロ—4—ヒドロキシベンゾイル)アミノ]—4—メトキシフェニル}—5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン—2—イル エステル
(R)



15

(S)



上記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短い、ピバリン酸 (R) – 6 – {2 – [エチル (3 – フルオロー – 4 – ヒドロキシベンゾイル) アミノ]

5 – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステルと、保持時間の長い、ピバリン酸 (S) – 6 – {2 – [エチル (3 – フルオロー – 4 – ヒドロキシベンゾイル) アミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステルを得た。

10 ピバリン酸 (R) – 6 – {2 – [エチル (3 – フルオロー – 4 – ヒドロキシベンゾイル) アミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル

保持時間：8. 8分

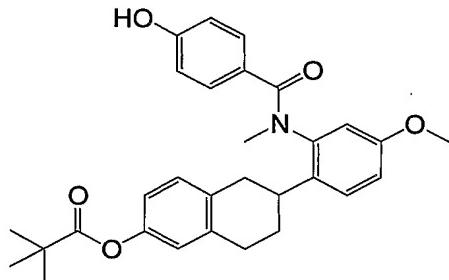
15 ピバリン酸 (S) – 6 – {2 – [エチル (3 – フルオロー – 4 – ヒドロキシベンゾイル) アミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル

保持時間：13. 5分

製造例 162

20 ピバリン酸 6 – {2 – [(4 – ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イ

ル エステル



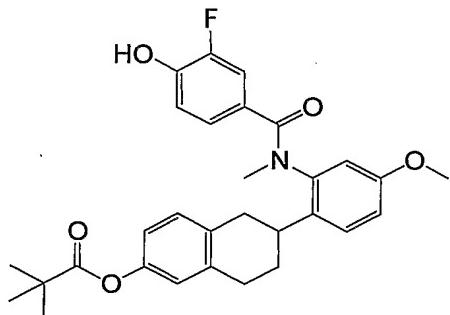
ピバリン酸 6-(4-メトキシ-2-メチルアミノフェニル)-5, 6,
7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 400 mg から、上
記製造例 154 および上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物
を 510 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.35 (s, 9H), 1.52-2.01 (m, 2H),
2.50-2.95 (m, 5H), 3.38 (s, 1.5H), 3.41 (s, 1.5H), 3.76 (s, 1.5H), 3.79
(s, 1.5H), 6.48-6.54 (m, 2H), 6.71-6.86 (m, 5H), 6.94-7.18 (m, 3H).

10

製造例 163

ピバリン酸 {2-[{(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



15

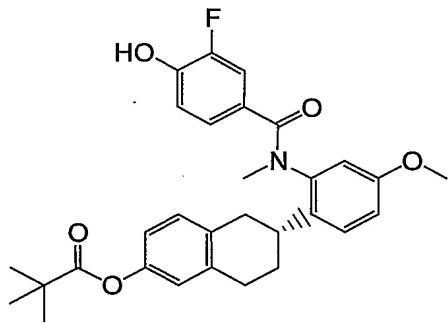
ピバリン酸 6-(4-メトキシ-2-メチルアミノフェニル)-5, 6,
7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 400 mg から、上

記製造例 154 および上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 610mg 得た。

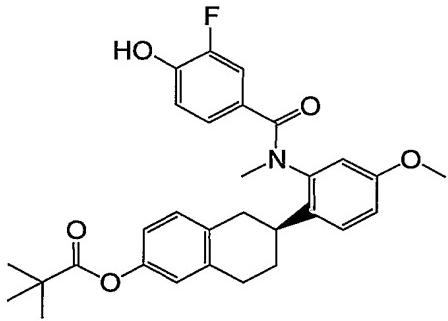
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.35 (s, 9H), 1.50–2.16 (m, 2H), 2.58–2.90 (m, 5H), 3.37 (s, 1.5H), 3.40 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.80 (s, 1.5H), 5.61 (brs, 1H), 6.68–6.80 (m, 2H), 6.81–6.88 (m, 2H), 6.95–7.02 (m, 2H), 7.04–7.12 (m, 2H).

製造例 164

ピバリン酸 (R) および (S) –6–{2–[(3–フルオロ–4–ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ]–4–メトキシフェニル}–5, 6, 7, 8–テトラヒドロナフタレン–2–イル エステル
(R)



(S)



15

上記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短い、ピバリン酸 (R)

— 6 — { 2 — [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、保持時間の長い、ピバリン酸 (S) — 6 — { 2 — [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを得た。

ピバリン酸 (R) — 6 — { 2 — [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

10 保持時間：9. 0分

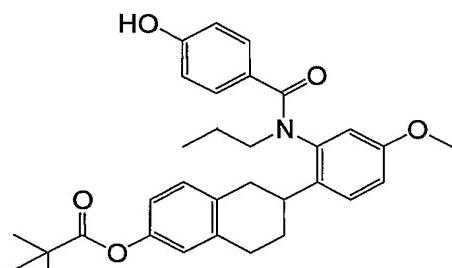
ピバリン酸 (S) — 6 — { 2 — [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

保持時間：11. 7分

15

製造例 165

ピバリン酸 6 — { 2 — [(4-ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ] — 4-メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



20

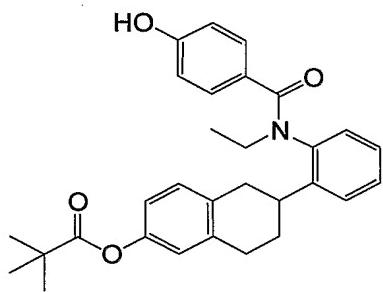
ピバリン酸 6 — (4-メトキシ-2-プロピルアミノフェニル) — 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 120mg から、

上記製造例 154 および上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.57 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.84–0.99 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.48–1.90 (m, 4H), 2.60–2.91 (m, 5H), 3.69–3.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 5 6.50–6.58 (m, 2H), 6.71–6.89 (m, 4H), 6.95–7.18 (m, 4H).

製造例 166

ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



10

ピバリン酸 6-(2-エチルアミノフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.0 g から、上記製造例 154 および上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.4 g 得た。

15

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.03–1.30 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.52–1.90 (m, 2H), 2.04–2.96 (m, 5H), 3.82–3.99 (m, 2H), 6.48–6.54 (m, 2H), 6.62–6.65 (m, 0.5H), 6.71–6.84 (m, 3H), 6.96–7.01 (m, 0.5H), 7.06–7.32 (m, 5H).

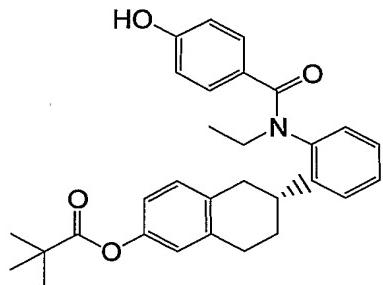
20

製造例 167

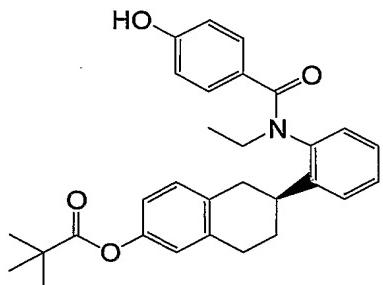
ピバリン酸 (R)-および(S)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレ

ン-2-イル エステル

(R)



(S)



5

上記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短い、ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、保持時間の長いピバリン酸 (S) - 6 - {2 - [エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル} - 6 - {2 - [エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを得た。

ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

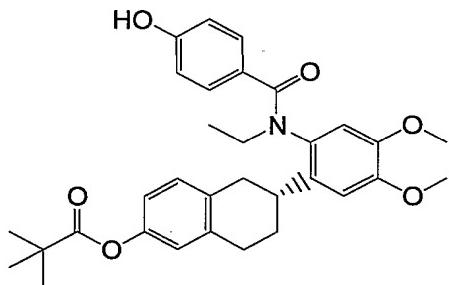
15 保持時間 : 8. 1 分

ピバリン酸 (S) - 6 - {2 - [エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

保持時間：9. 5分

製造例 168

5 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



10 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、

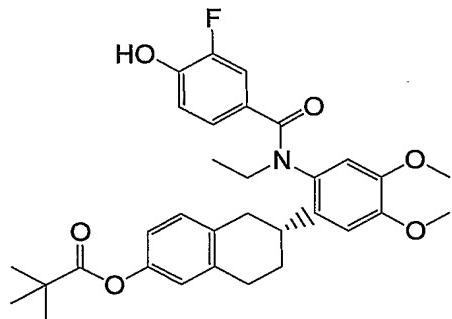
15 4-アセトキシ安息香酸から、上記製造例 154 の合成法に準じて合成した、
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4-アセトキシベンゾイル) エチルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 4.71 mg から、上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.11 mg 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.55-0.64 (m, 0.5H), 1.17-1.23 (m, 3H),
1.35 (s, 9H), 1.39-1.91 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 0.5H), 2.60-2.90 (m, 4H),
3.71-3.89 (m, 7H), 3.93-4.07 (m, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 6.51-6.59 (m,
3H), 6.71-6.78 (m, 3.5H), 6.96-7.00 (m, 0.5H), 7.10-7.19 (m, 2H).

20 製造例 169

ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



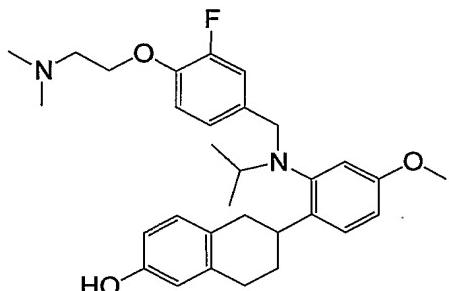
ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステルと、

5 4 - アセトキシ - 3 - フルオロ安息香酸から、上記製造例 154 の合成法に
準じて合成した、ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - アセトキシ - 3 -
フルオロベンゾイル) エチルアミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5,
6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 537 mg から、
上記製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 298 mg 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.68-0.76 (m, 0.5H), 1.16-1.24 (m, 3H),
1.35 (s, 9H), 1.49-1.93 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 0.5H), 2.61-2.92 (m, 4H),
3.76-3.96 (m, 8H), 5.49-5.57 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65-6.82 (m, 4.5H),
6.93-7.13 (m, 2.5H).

15 実施例 404

6 - {2 - {[4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロベンジル]
イソプロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - オール

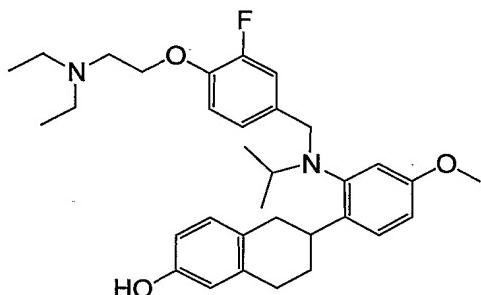


炭酸セシウム 3.6 mg とヨウ化カリウム 5.0 mg に、ピバリン酸 6- {2- [(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg のテトラヒドロフラン (0.8 ml) 溶液、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド 1.1 mg のテトラヒドロフラン (0.2 ml) 溶液を順次加え、60°Cで 1.5 時間攪拌した。反応液を放冷後、水素化リチウムアルミニウム-塩化アルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 0.57 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。テトラヒドロフラン、濃アンモニア水を順次加えてセライトろ過し、窒素気流下で濃縮して得た残渣を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.1 mg 得た。

ESI-Mass: 507 [M⁺+H]

15 実施例 405

6-{2- {[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル] イソプロピルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

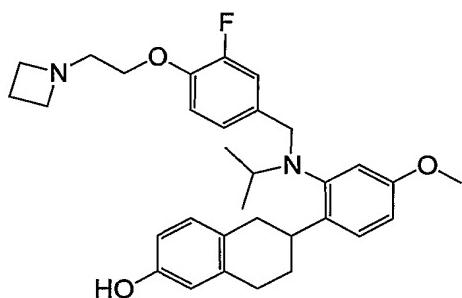


ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.9 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 406

10 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベニジル] イソプロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

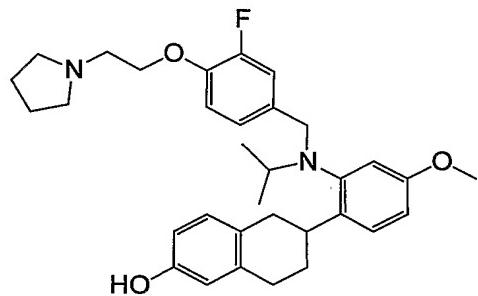


15 ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.1 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 407

6 - { 2 - {[3 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

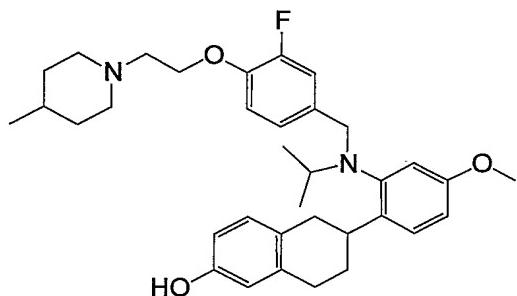


ビバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、 2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 1.4 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 1.9 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

15 実施例 408

6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

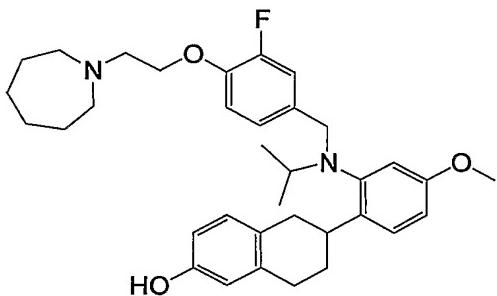


ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル) エタノン 1.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.2 mg 得た。

ESI-Mass: 561 [M⁺+H]

10 実施例 409

6-{2-{{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)-3-フルオロベンジル] イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



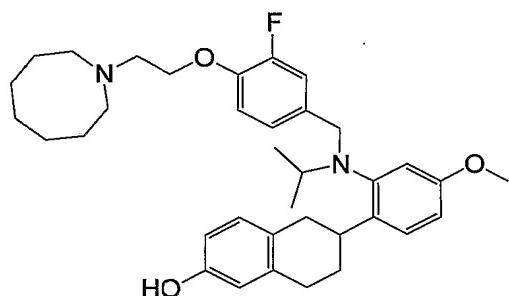
15 ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、1-アゼパン-1-イル-2-クロロエタノン 1.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合

成し、LC-MSで精製して、標題化合物を4.2mg得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

実施例410

- 5 6-{2-{[4-(2-アゾカン-1-イルエトキシ)-3-フルオロベンジル]イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



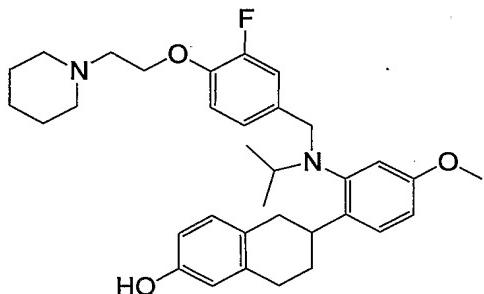
- 10 ピバリン酸 6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5mgと、1-アゾカン-1-イル-2-クロロエタノン 1.8mgから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を9.5mg得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

15

実施例411

- 6-{2-{[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

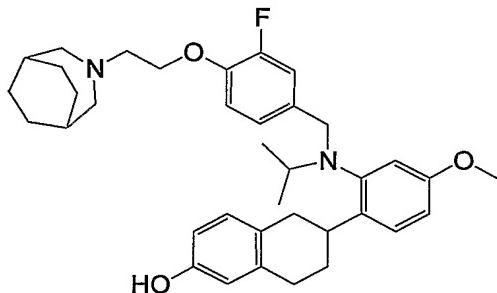


ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.9 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 412

10 6-{2-{{4-[2-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)エトキシ]-3-フルオロベンジル} イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



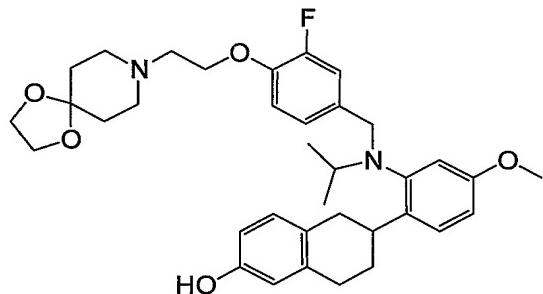
ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、1-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)-2-クロロエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物

を 3. 3 m g 得た。

ESI-Mass; 587 [M⁺+H]

実施例 4 1 3

- 5 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (1 , 4 - ジオキサー 8 - アザスピロ [4 : 5] デ
カ - 8 - イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } イソプロピルアミノ }
- 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
- オール

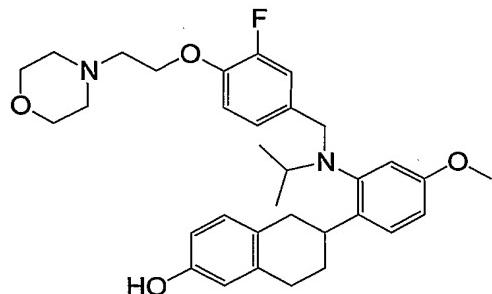


- 10 ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) イ
ソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 m g と、 2 - クロロ - 1 - (1 ,
4 - ジオキサー 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) エタノン 2.1 m
g から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、
15 標題化合物を 6. 2 m g 得た。

ESI-Mass; 605 [M⁺+H]

実施例 4 1 4

- 6 - { 2 - { [3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ベ
ンジル] イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8
- テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

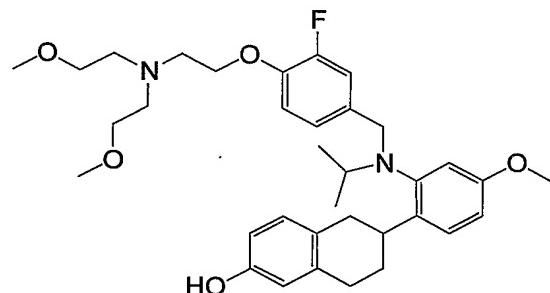


ピバリン酸 6-{2-[[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-モルホリン-4-イルエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.2 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

実施例 415

10 6-{2-{{4-{2-[(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



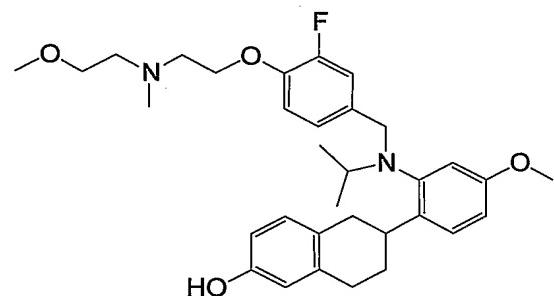
15 ピバリン酸 6-{2-[[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド 2.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.8 mg 得

た。

ESI-Mass; 595 [M⁺+H]

実施例 4 1 6

- 5 6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ } ベンジル } イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

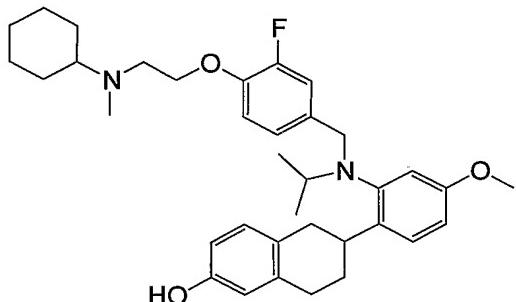


- 10 ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、 2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.6 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 1.4 mg 得た。

- 15 ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 4 1 7

- 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

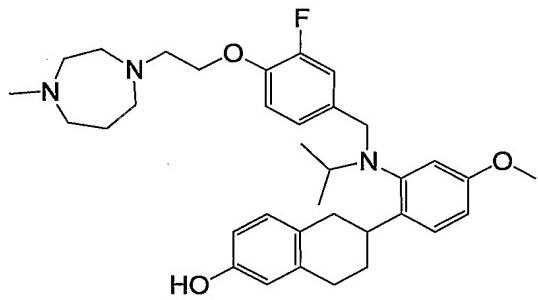


ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N - シクロヘキシル - N - メチルアセトアミド 1.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 7.4 mg 得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

実施例 418

10 6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} イソプロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



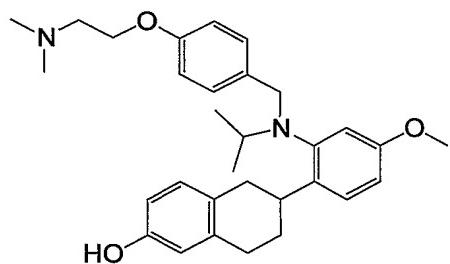
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、4 - (2 - クロロアセチル) - [1, 4] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - t - ブチルエステル 2.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精

製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 576 [M⁺+H]

実施例 419

- 5 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] イソプロピル
アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - オール



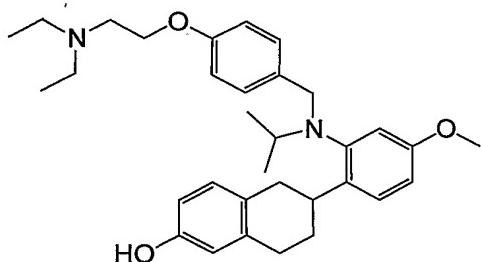
- 10 ピバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミ
ノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - イル エステル 3.0 mg と、 2 - クロロ - N, N - ジメチルアセトア
ミド 1.4 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC - MS
で精製して、 標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

15

実施例 420

- 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] イソプロピル
アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - オール

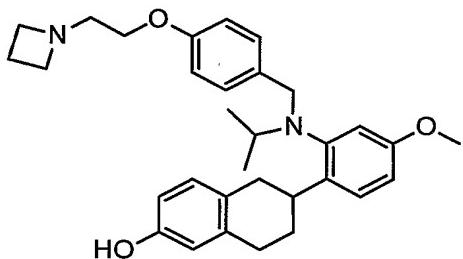


ピバリン酸 6 - {2 - [(4-ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド 1.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

実施例 421

10 6 - {2 - {[4 - (2-アゼチジン-1-イルエトキシ) ベンジル] イソプロピルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

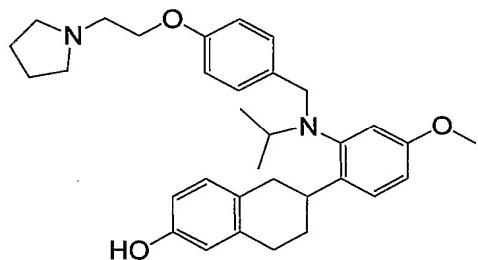


ピバリン酸 6 - {2 - [(4-ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.7 mg と、1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5.3 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 4 2 2

6 - { 2 - { イソプロピル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

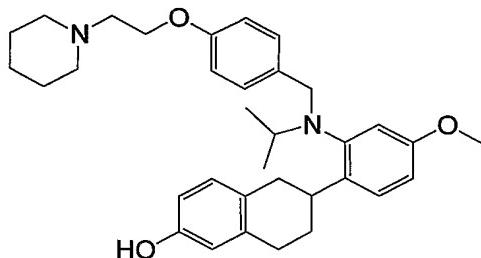


ビバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.0 mg と、 2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イル エタノン 1.7 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

15 実施例 4 2 3

6 - { 2 - { イソプロピル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 424

10 6-{2-{イソプロピル{4-[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

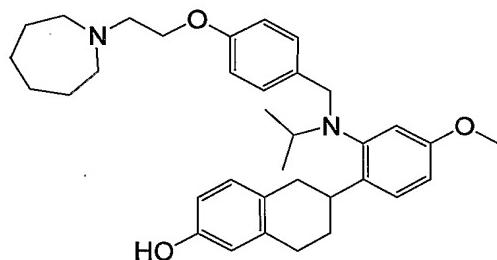


15 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン 2.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 4 2 5

6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] イソプロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ビバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.0 mg と、 1 - (2 - クロロエチル) アゼパン 2.3 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、 標題化合物を 6.0 mg 得た。

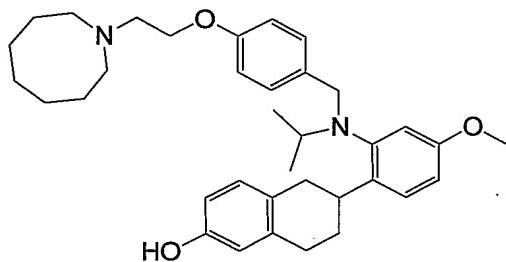
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.09 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.50-1.71 (m, 12H), 2.42-2.61 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 6H), 2.92 (t, 2H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.04 (d, 2H), 6.59-6.64 (m, 3H), 6.67-6.73 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.03-7.08 (m, 3H).

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 4 2 6

6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) ベンジル] イソプロ

ピルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



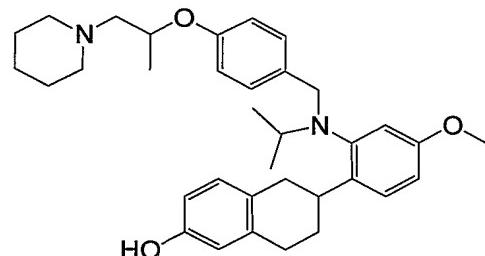
5 ピバリン酸 6-{2-[[(4-ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30 mg と、1-アゾカントイル-2-クロロエタノン 22 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-M
S で精製して、標題化合物を 20 mg 得た。

ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

10

実施例 427

6-{2-{[イソプロピル[4-(1-メチル-2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

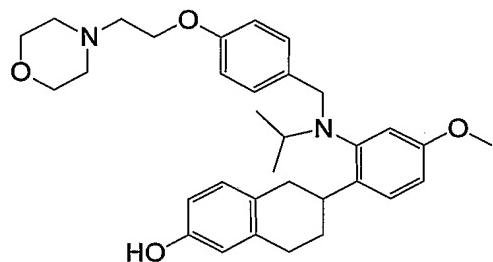
ピバリン酸 6-{2-[[(4-ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イル

プロパンー1-オノン2.0m gから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を1.9m g得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]₁

5 実施例428

6-{2-[{イソプロピル[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

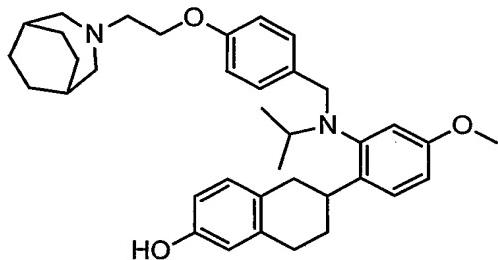


10 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル3.0m gと、2-クロロ-1-モルホリン-4-イルエタノン1.9m gから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を2.2m g得た。

15 ESI-Mass; 531 [M⁺+H]₁

実施例429

6-{2-{{4-[2-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)エトキシ]ベンジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

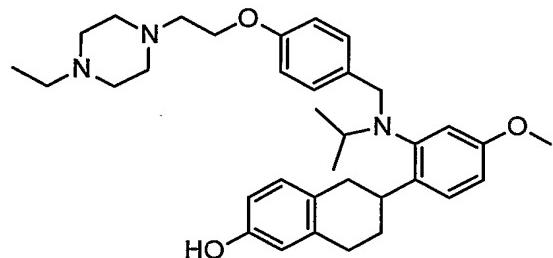


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 21 mg と、1-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)-2-クロロエタノン 17 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 8.0 mg 得た。

ESI-Mass; 569 [M⁺+H]

10 実施例430

6-{2-{{4-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベニジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 21 mg と、2-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)エタノン 16 mg から、上記実施例404の合成法に準じて

合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.2 mg 得た。

ESI-Mass; 558. [M⁺+H]

実施例 4 3 1

5 6-{2-{{4-[2-(1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)エトキシ]ベンジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

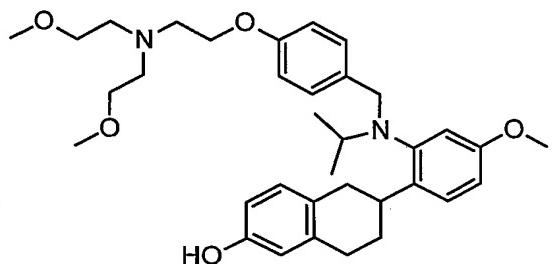


ビバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンジル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-1-(1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)エタノン 1.8 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.2 mg 得た。

15 ESI-Mass; 587 [M⁺+H]

実施例 4 3 2

6-{2-{{4-[2-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]エトキシ]ベンジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

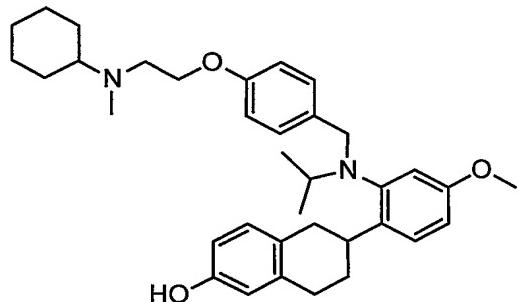


ピバリン酸 6- {2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセトアミド 1.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.9 mg 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

実施例 4 3 3

10 6- { 2- { { 4- [2- (シクロヘキシルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } イソプロピルアミノ } - 4- メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8- テトラヒドロナフタレン- 2- オール

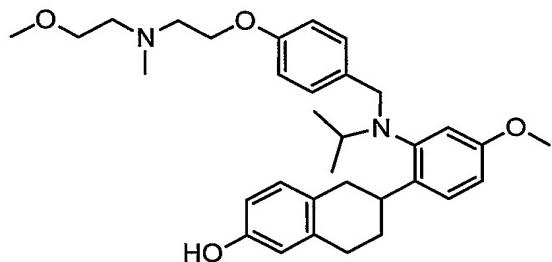


ピバリン酸 6- {2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-N-シクロヘキシリ-N-メチルアセトアミド 1.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

実施例 4 3 4

6 - { 2 - { イソプロピル { 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ } ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
5
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

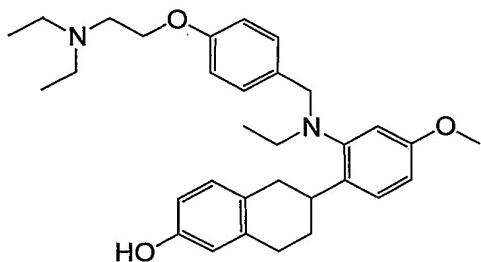


ビバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.2 mg と、 2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.4 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 1.2 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

15 実施例 4 3 5

6 - { 2 - { [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

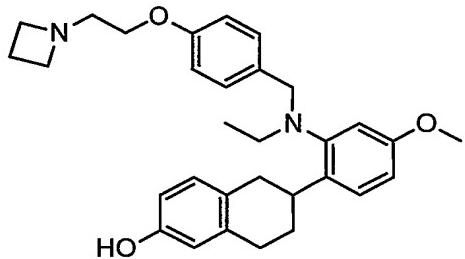


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.9 mg と、2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド 1.8 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例436

10 6-{2-{{[4-(2-アゼチジン-1-イルエトキシ)ベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

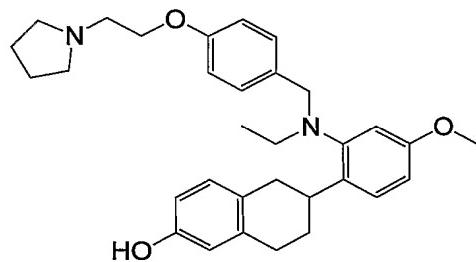


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.6 mg と、1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン 1.5 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.7 mg 得た。

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]⁺

実施例 4 3 7

6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

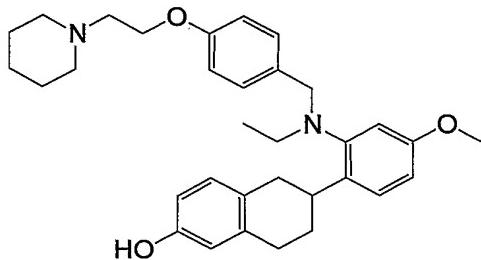


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.9 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 1.7 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.8 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]⁺

15 実施例 4 3 8

6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

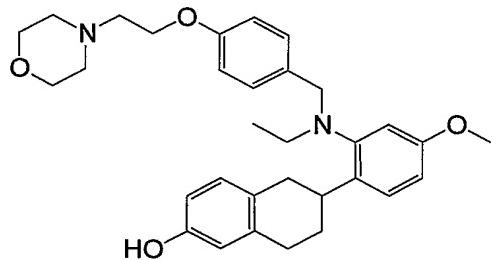


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.9 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.5 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 439

10 6-{2-[エチル[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンジル]アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

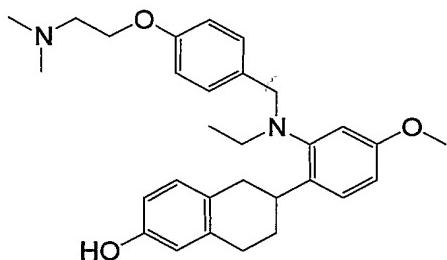


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.9 mg と、2-クロロ-1-モルホリン-4-イルエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.8 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

実施例 4 4 0

6 - { 2 - { [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ }
 5 - 4 -メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒドロナフタレン - 2
 -オール

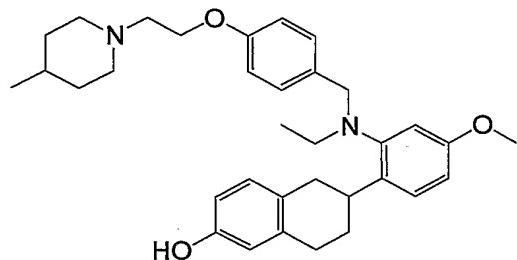


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 -ヒドロキシベンゾイル) アミノ]
 - 4 -メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒドロナフタレン - 2
 10 -イル エステル 2.9 mg と、 2 -クロロ -N , N -ジメチルアセトアミド
 1.4 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC -MS で精
 製して、 標題化合物を 1.7 mg 得た。

ESI-Mass; 475 [M⁺+H]

15 実施例 4 4 1

6 - { 2 - { エチル { 4 - [2 - (4 -メチルピペリジン - 1 -イル) エト
 キシ] ベンジル } アミノ } - 4 -メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テ
 トライドロナフタレン - 2 -オール



ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.9 mg と、2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン 2.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.7 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 442

10 6-{2-{{[4-(2-アゾカソ-1-イルエトキシ)ベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.9 mg と、1-アゾカソ-1-イル-2-クロロエタノン 2.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.0 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]⁻

実施例 4 4 3

6 - {2 - {エチル [4 - (1 - メチル - 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

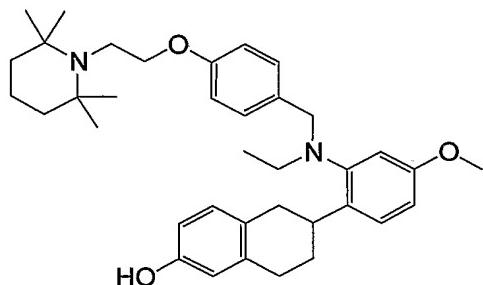


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.9 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルプロパン - 1 - オン 2.0 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]⁻

15 実施例 4 4 4

6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

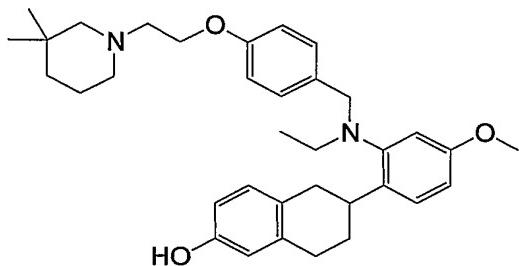


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-ブロモ-1-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)エタノン 2.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.6 mg 得た。

ESI-Mass; 571 [M⁺+H]

10 実施例 445

6-{2-{{4-[2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



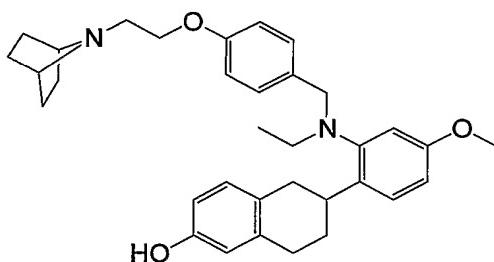
15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-ブロモ-1-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じ

て合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を1.7mg得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例446

- 5 6-{2-{{4-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]}

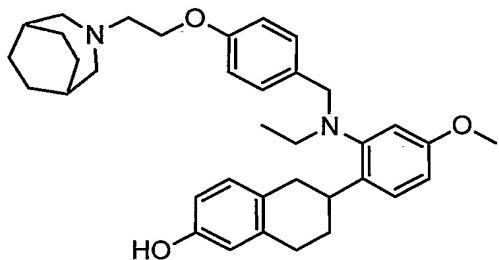
- 10 -4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル20mgと、1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)-2-ブロモエタノン18mgから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を1.4mg得た。

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

15

実施例447

- 6-{2-{{4-[2-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

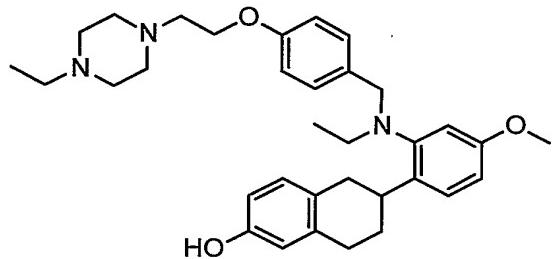


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.6 mg と、1-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)-2-クロロエタノン 2.1 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.7 mg 得た。

ESI-Mass; 555 [M⁺+H]

実施例448

10 6-{2-[エチル{4-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

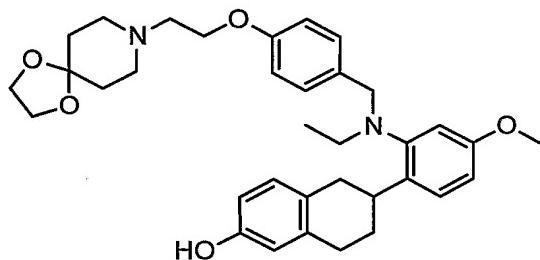


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.6 mg と、2-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)エタノン 2.0 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 5.2 mg 得た。

ESI-Mass; 544 [M⁺+H]

実施例 4 4 9

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デ
5 カ - 8 - イル) エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニ
ル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



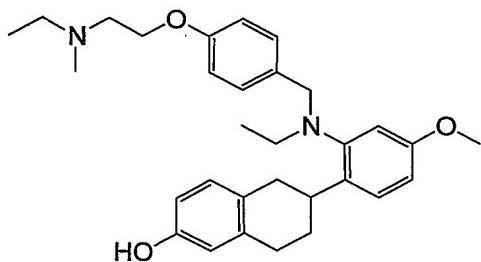
ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ]
- 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
10 - イル エステル 2.6 mg と、 2 - クロロ - 1 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 -
アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) エタノン 2.3 mg から、 上記実施例
404 の合成法に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 5 .
6 mg 得た。

ESI-Mass; 573 [M⁺+H]

15

実施例 4 5 0

6 - { 2 - { エチル { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジ
ル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - オール

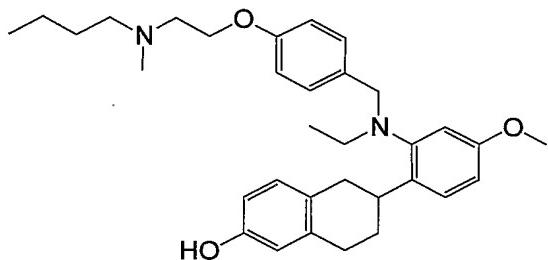


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - N - エチル - N - メチルアセトアミド 11 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.6 mg 得た。

ESI-Mass: 489 [M⁺+H]

実施例 451

10 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (ブチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

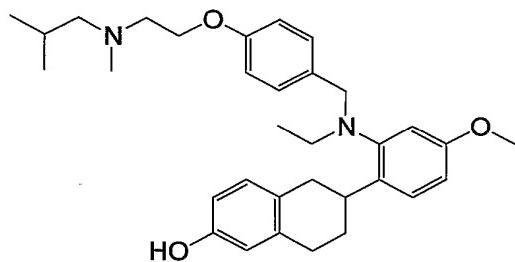


15 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、N - ブチル - 2 - クロロ - N - メチルアセトアミド 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.8 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

実施例 4 5 2

6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (イソブチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

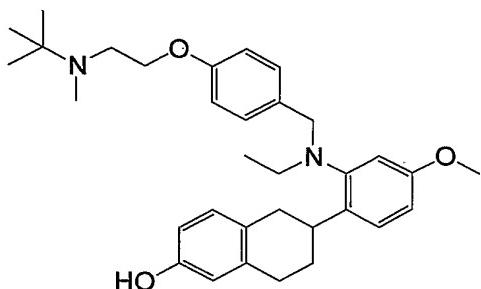


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N - イソブチル - N - メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 8.0 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

15 実施例 4 5 3

6 - {2 - {{4 - [2 - (tert - ブチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

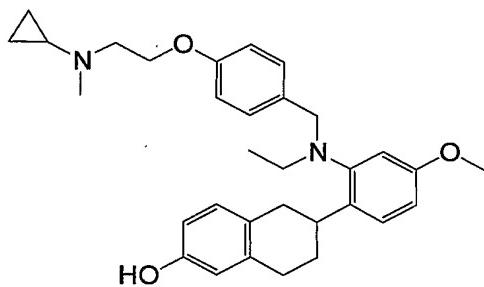


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、N-tert-ブチル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 15 mg 得た。

ESI-Mass: 517 [M⁺+H]

実施例 454

10 6-{2-{{4-[2-(シクロプロピルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



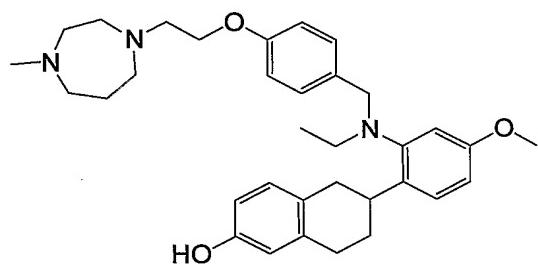
ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、2-クロロ-N-シクロプロピル-N-メチルアセトアミド 12 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 13 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 4 5 5

6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (4 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 1

5 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6,
7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ]
- 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2

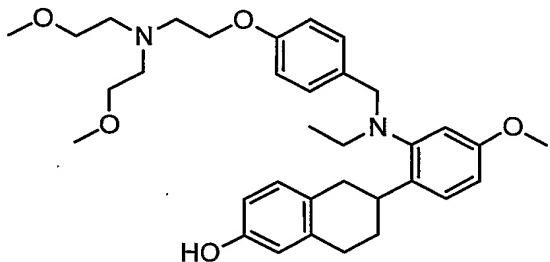
10 - イル エステル 20 mg と、4 - (2 - クロロアセチル) - [1, 4] ジ
アゼパン - 1 - カルボン酸 tetrabutyl ester 22 mg から、上記
実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物
を 9.6 mg 得た。

ESI-Mass; 544 [M⁺+H]

15

実施例 4 5 6

6 - {2 - {4 - {2 - [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] エトキシ}
ベンジル} エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テ
トラヒドロナフタレン - 2 - オール

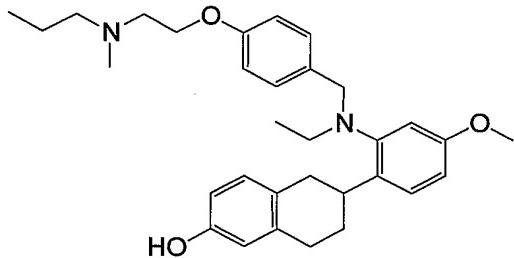


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.6 mg と、2-クロロ-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド 2.2 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 457

10 6-{2-[エチル{4-[2-(メチルプロピルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

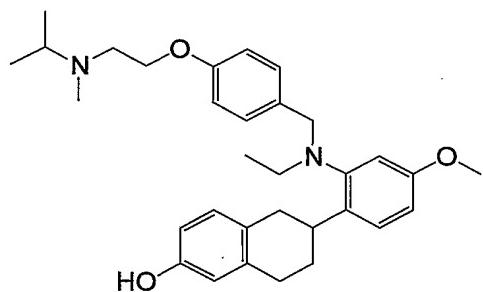


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-プロピルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 7.5 mg 得た。

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例 4 5 8

6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

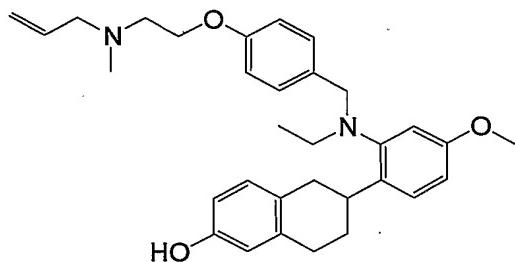


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド 12 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 11 mg 得た。

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

15 実施例 4 5 9

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (アリルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

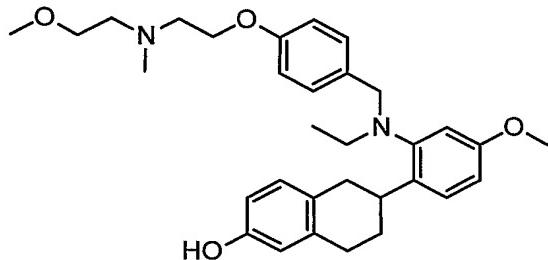


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、N-アリル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 460

10 6-{2-[エチル{4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

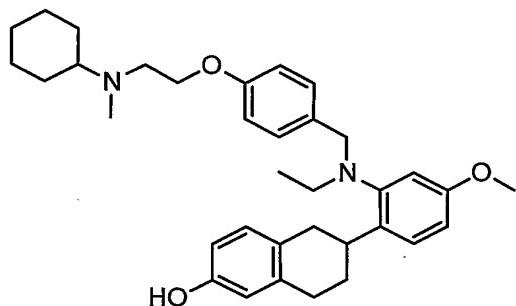


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.2 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 4 6 1

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) エトキシ] ベンジ
5 ル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - オール

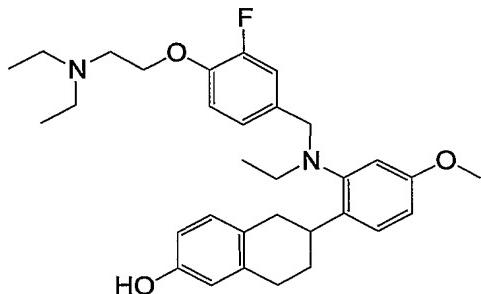


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ]
- 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
10 - イル エステル 2.6 mg と、 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - N - メチ
ルアセトアミド 2.0 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、
LC - MS で精製して、 標題化合物を 3. 6 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

15 実施例 4 6 2

6 - { 2 - { [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロベンジル]
エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
ナフタレン - 2 - オール

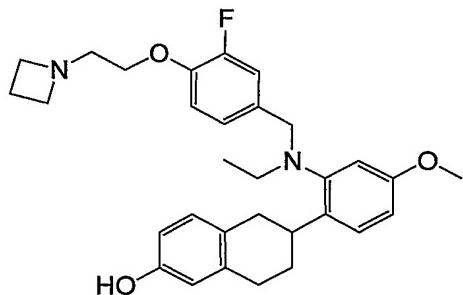


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロー 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 463

10 6 - {2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

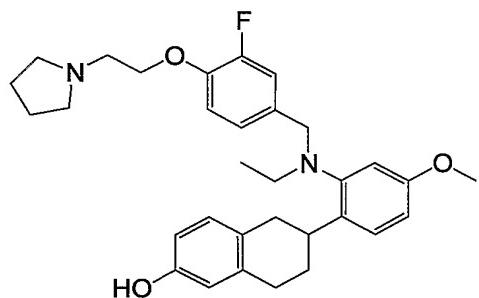


15 ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロー 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

実施例 4 6 4

6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエト
5 キシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ; 8 - テ
トラヒドロナフタレン - 2 - オール

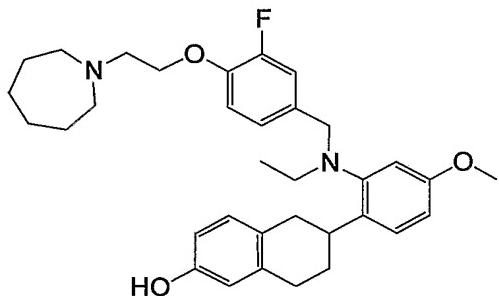


ピバリン酸 6- {2- [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-ピロリジン-1-イルエタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.3 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

15 実施例 4 6 5

6- { 2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) -3-フルオロベンジル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

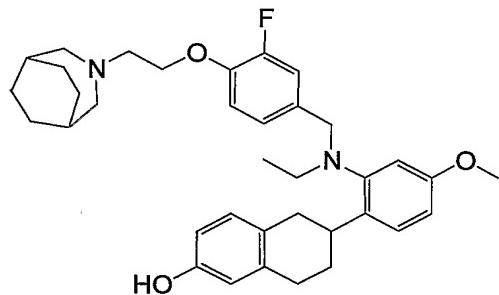


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、1-アゼパン-1-イル-2-クロロエタノン 17 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 13 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 466

10 6-{2-{{4-[2-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)エトキシ]-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



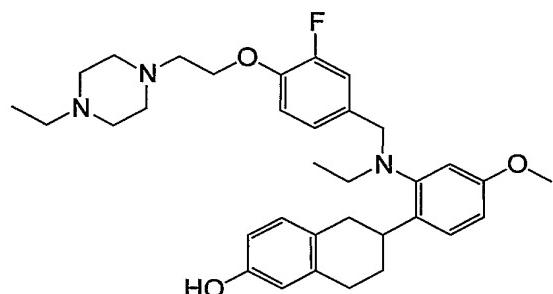
ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、1-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-3-イル)-2-クロロエタノン 19 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 24

m g 得た。

ESI-Mass; 573 [M⁺+H]

実施例 4 6 7

- 5 6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (4-エチルピペリジン-1-イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール



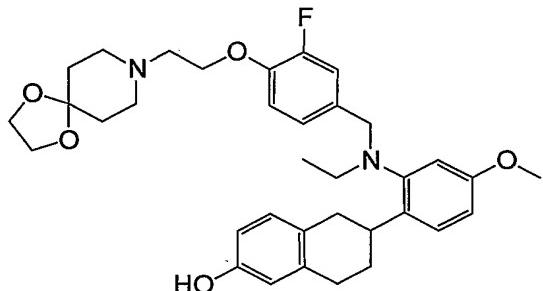
- 10 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) エタノン 1.8 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

ESI-Mass; 562 [M⁺+H]

15

実施例 4 6 8

- 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (1 , 4 - ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール

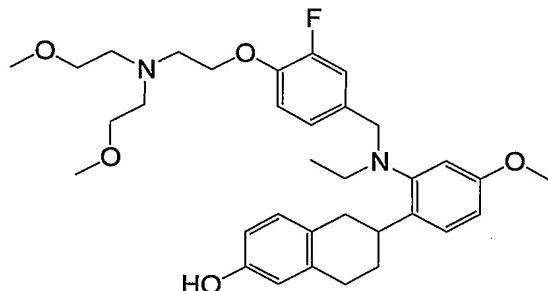


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、2-クロロ-1-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)エタノン 21 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 23 mg 得た。

ESI-Mass: 591 [M⁺+H]

10 実施例 469

6-{2-{{4-{2-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]エトキシ}-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



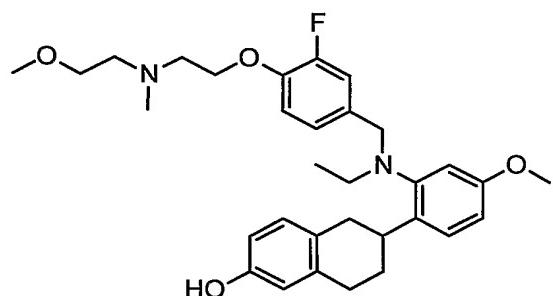
15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、2-クロロ-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド 20 mg から、上記実施例 404 の合成法

に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を1.6mgを得た。

ESI-Mass; 581 [M⁺+H]

実施例470

- 5 6-{2-[エチル{3-フルオロ-4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

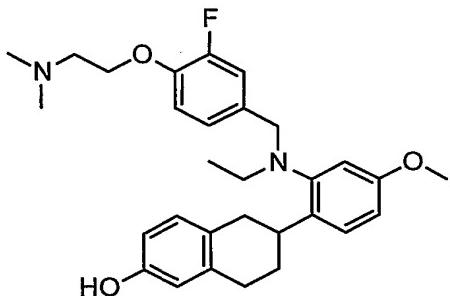


- 10 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル2.1mgと、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド1.4mgから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を6.0mgを得た。

- 15 ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

実施例471

- 20 6-{2-{{[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

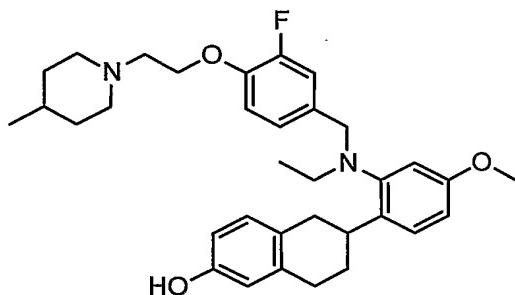


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 21 mg と、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド 11 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.5 mg 得た。

ESI-Mass: 493 [M⁺+H]

実施例 472

10 6-{2-[エチル{3-フルオロー-4-[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

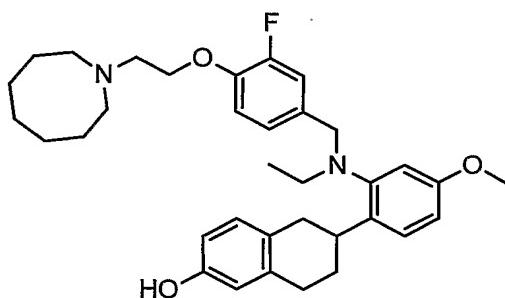


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 21 mg と、2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン 16 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 15 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 4 7 3

6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

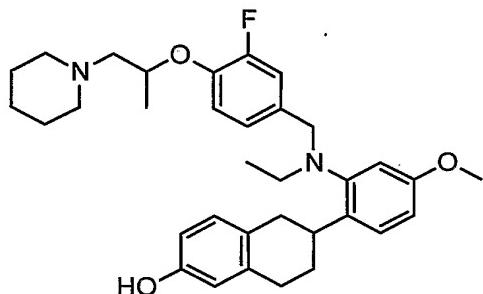


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 21 mg と、 1 - アゾカソ - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 17 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、標題化合物を 15 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

15 実施例 4 7 4

6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

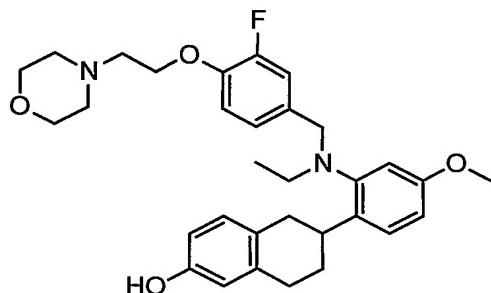


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-1-ペペリジン-1-イルプロパン-1-オン 1.6 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例475

10 6-{2-[エチル[3-フルオロー4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンジル]アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

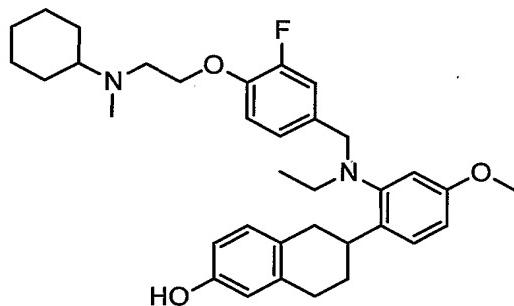


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-1-モルホリン-4-イルエタノン 1.5 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 7.4 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 4 7 6

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) エトキシ] - 3 -
5 フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

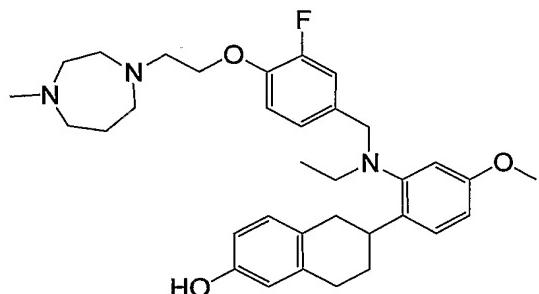


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
10 ナフタレン - 2 - イル エステル 2.1 mg と、 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - N - メチルアセトアミド 1.7 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に
準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 4.7 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

15 実施例 4 7 7

6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチル - [1 , 4]
ジアゼパン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

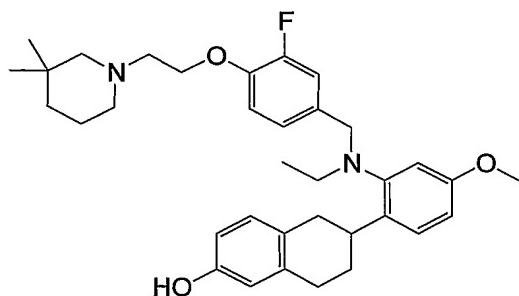


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー 4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、4 - (2-クロロアセチル) - [1, 4] ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 21 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.4 mg 得た。

ESI-Mass; 562 [M⁺+H]

10 実施例 478

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) エトキシ] - 3-フルオロベンジル} エチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



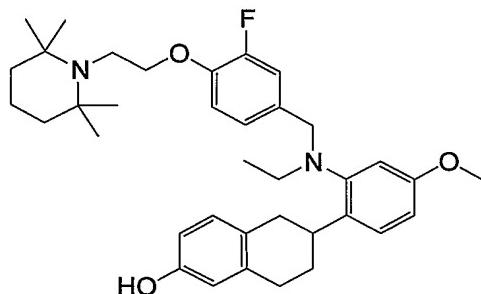
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー 4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、2-ブロモ-1-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) エタノン 18 mg から、上記実施例 404

の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を8.1mg得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

5 実施例479

6-{2-[エチル{3-フルオロ-4-[2-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

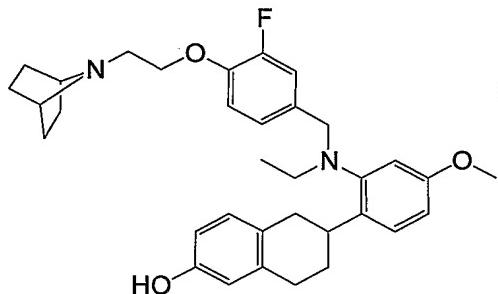


10 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル20mgと、2-ブロモ-1-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)エタノン20mgから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物15を6.5mg得た。

ESI-Mass; 589 [M⁺+H]

実施例480

6-{2-{{4-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-7-イル)エトキシ]-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

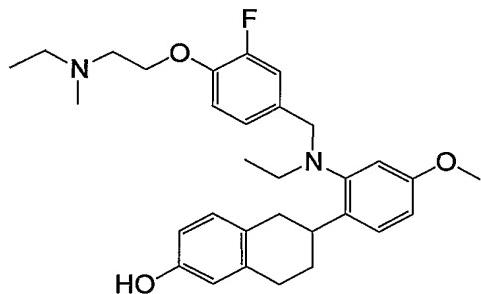


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、1 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-7-イル) - 2 - ブロモエタノン 1.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.6 mg 得た。

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

10 実施例 481

6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール



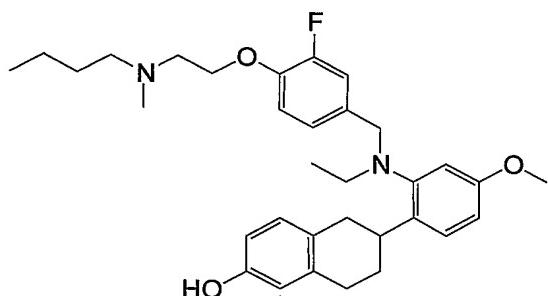
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N - エチル - N - メチルアセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合

成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 507 [M⁺+H]

実施例 4-8-2

- 5 6-{2-{{4-[2-(ブチルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



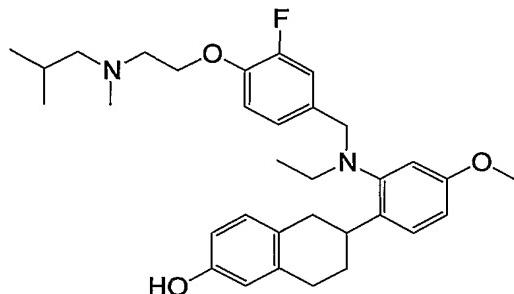
- 10 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、N-ブチル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 4-0-4 の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 8.1 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

15

実施例 4-8-3

- 6-{2-{{エチル{3-フルオロ-4-[2-(イソブチルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

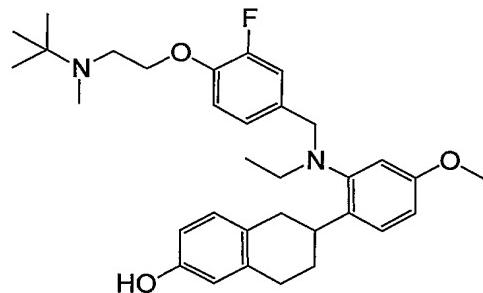


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - N - イソブチル - N - メチルアセトアミド 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.5 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 484

10 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (t e r t - ブチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

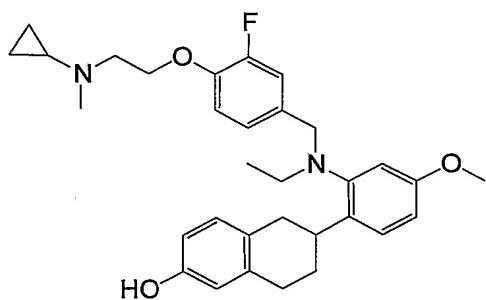


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、N - t e r t - ブチル - 2 - クロロ - N - メチルアセトアミド 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.9 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 4 8 5

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロプロピルメチルアミノ) エトキシ] - 3 -
5 フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

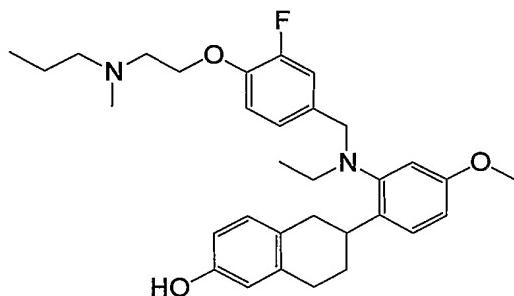


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
10 ナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、 2 - クロロ - N - シクロプロピル - N - メチルアセトアミド 1.1 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に
準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 4.8 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

15 実施例 4 8 6

6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (メチルプロピルアミノ)
エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8
- テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

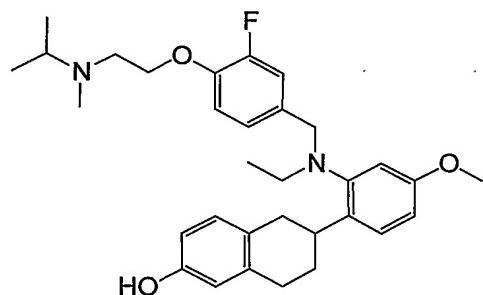


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-プロピルアセトアミド 12 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 487

10 6-{2-[エチル{3-フルオロー-4-[2-(イソプロピルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

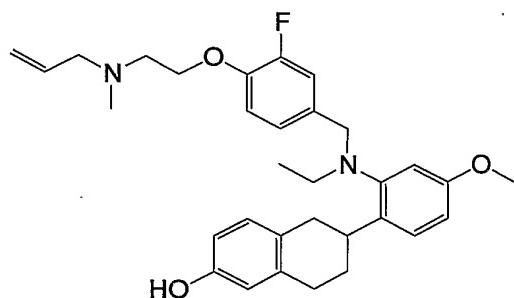


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、2-クロロ-N-イソプロピル-N-メチルアセトアミド 12 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 8 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 4 8 8

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (アリルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロ
5 ベンジル} エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テ
トラヒドロナフタレン - 2 - オール

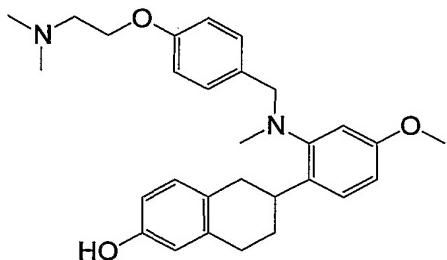


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
10 ナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、N - アリル - 2 - クロロ - N
- メチルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合
成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 3.1 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

15 実施例 4 8 9

6 - { 2 - { [4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] メチルアミノ }
- 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
- オール

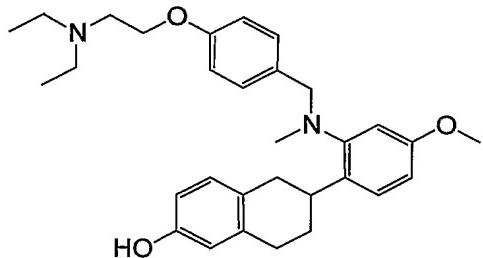


ピバリン酸 6- { 2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5.4 mg 得た。

ESI-Mass; 461 [M⁺+H]

実施例 490

10 6- { 2- {[4- (2-ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

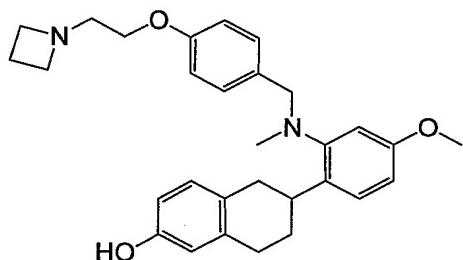


ピバリン酸 6- { 2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.1 mg 得た。

ESI-Mass: 489 [M⁺+H]

実施例 4 9 1

6- { 2- {[4- (2-アゼチジン-1-イルエトキシ) ベンジル] メチル
 5 アミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
 レン-2-オール

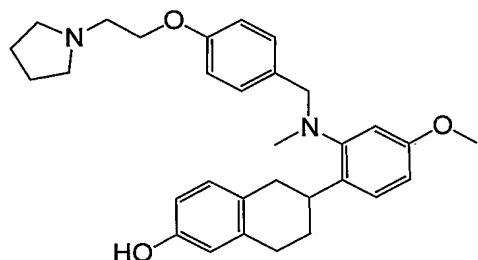


ピバリン酸 6-[(2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルエステル 2.5 mg と、1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.8 mg 得た。

ESI-Mass; 473 [M⁺+H]

15 実施例 4 9 2

6- {4-メトキシ-2- {メチル [4- (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

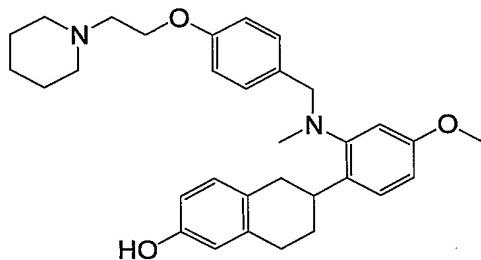


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンジル) メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.1 mg 得た。

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 493

10 6-{4-メトキシ-2-{メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

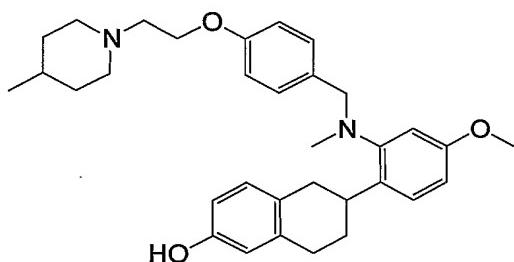


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンジル) メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルエタノン 1.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.1 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 4 9 4

6 - { 4 - メトキシ - 2 - { メチル { 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } アミノ } フェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

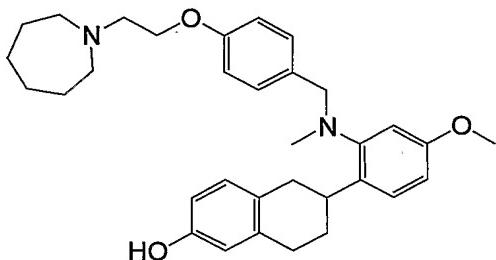


ビバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、 2 - クロロ - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.8 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

15 実施例 4 9 5

6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

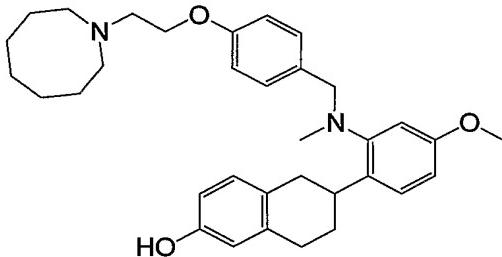


ピバリン酸 6 - {2 - [(4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、1-アゼパン-1-イル-2-クロロエタノン 1.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass: 515 [M⁺+H]

実施例 496

10 6 - {2 - {[4 - (2-アゾカソ-1-イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

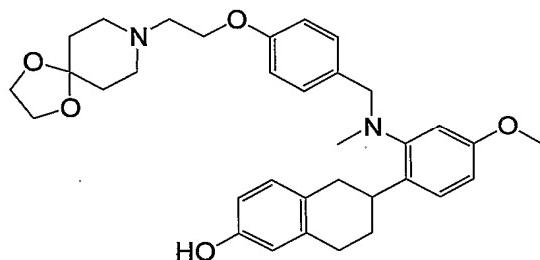


ピバリン酸 6 - {2 - [(4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、1-アゾカソ-1-イル-2-クロロエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 4 9 7

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (1 , 4 - ジオキサー - 8 - アザスピロ [4 . 5] デ
5 カ - 8 - イル) エトキシ] ベンジル } メチルアミノ } - 4 - メトキシフェニ
ル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



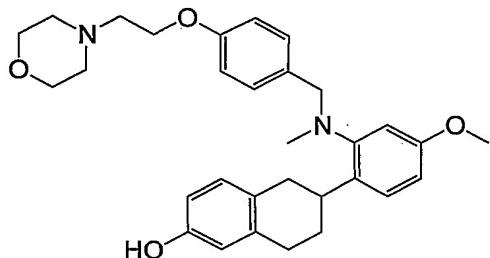
ビバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] -
4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
10 イル エステル 2.5 mg と、 2 - クロロ - 1 - (1 , 4 - ジオキサー - 8 - ア
ザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) エタノン 2.2 mg から、 上記実施例 4
0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 1.3 m
g 得た。

ESI-Mass; 559 [M⁺+H]

15

実施例 4 9 8

6 - { 4 - メトキシ - 2 - { メチル [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエト
キシ) ベンジル] アミノ } フェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール

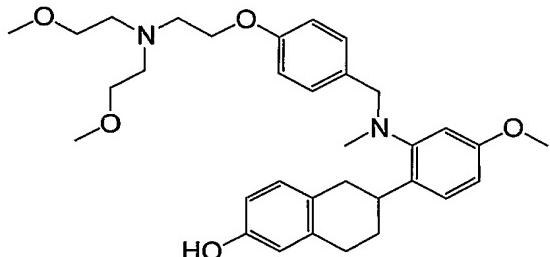


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-1-モルホリン-4-イルエタノン 1.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.0 mg 得た。

ESI-Mass: 503 [M⁺+H]

実施例 499

10 6-{2-{{4-{2-[(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)エトキシ}ベンジル}メチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

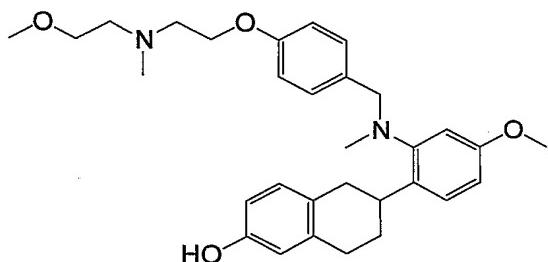


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド 2.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

実施例 500

6 - {4 - メトキシ - 2 - {{4 - {2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} メチルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

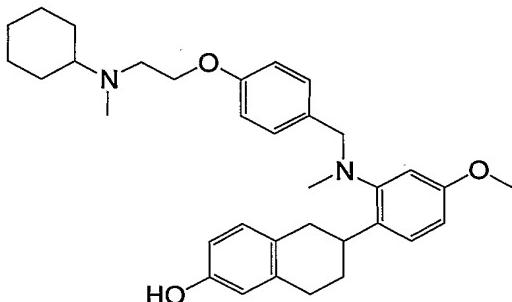


ピバリン酸 6 - {2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

15 実施例 501

6 - {2 - {{4 - [2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

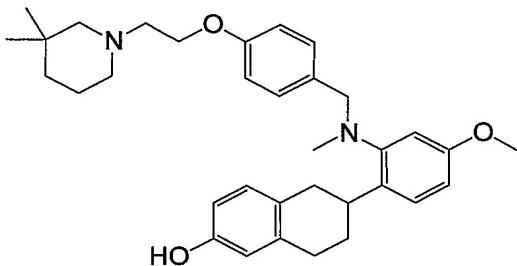


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N-シクロヘキシル-N-メチルアセトアミド 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.3 mg 得た。

ESI-Mass: 529 [M⁺+H]

実施例 502

10 6-{2-{{4-[2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}メチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

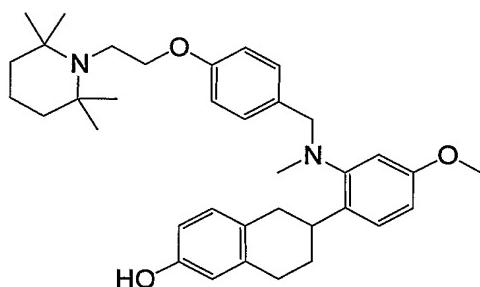


15 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-ブロモ-1-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エタノン 2.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 503

6 - {4 - メトキシ - 2 - {メチル {4 - [2 - (2, 2, 6, 6 - テトラ
5 メチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} フェニル} -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

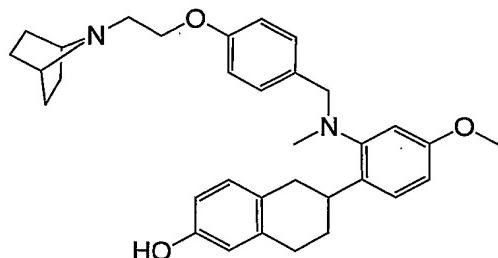


ビバリン酸 6 - {2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] -
4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
10 イル エステル 2.5 mg と、2 - ブロモ - 1 - (2, 2, 6, 6 - テトラメ
チルピペリジン - 1 - イル) エタノン 2.6 mg から、上記実施例 404 の合
成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

15 実施例 504

6 - {2 - {{4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター - 7 - イ
ル) エトキシ] ベンジル} メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5,
6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

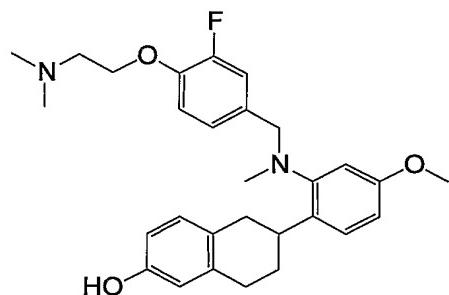


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘpta-7-イル)-2-ブロモエタノン 2.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.5 mg 得た。

ESI-Mass: 513 [M⁺+H]

実施例 505

10 6-{2-{[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]メチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

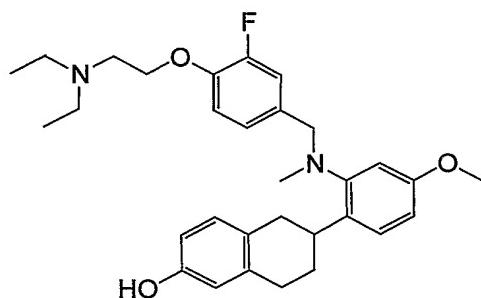


ピバリン酸 6-{2-[(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド 9.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass; 479 [M⁺+H]

実施例 506

- 6 - { 2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロベンジル]
 5 メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール

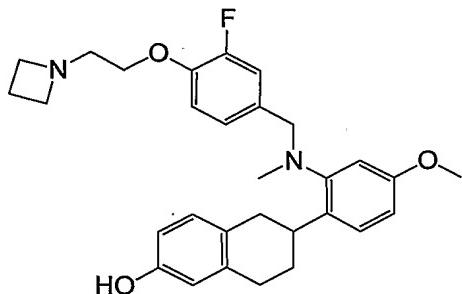


- ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナ
 10 フタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、 2 - クロロ - N, N - ジエチル
 アセトアミド 1.2 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 6.7 mg 得た。

ESI-Mass; 507 [M⁺+H]

15 実施例 507

- 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベ
 ンジル] メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テト
 ラヒドロナフタレン - 2 - オール

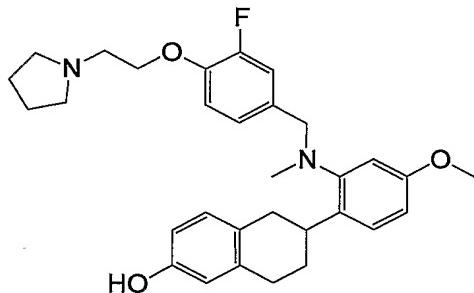


ピバリン酸 6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) メチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.7 mg 得た。

ESI-Mass: 491 [M⁺+H]

実施例 508

10 6-{2-{[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

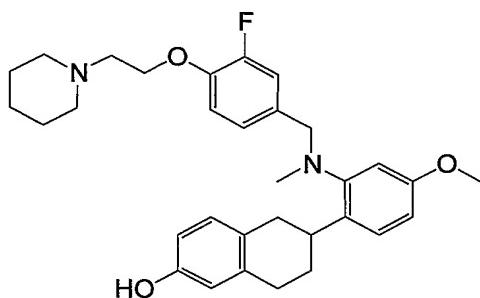


ピバリン酸 6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) メチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-1-ピロリジン-1-イルエタノン 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.7 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

実施例 509

6 - { 2 - {[3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

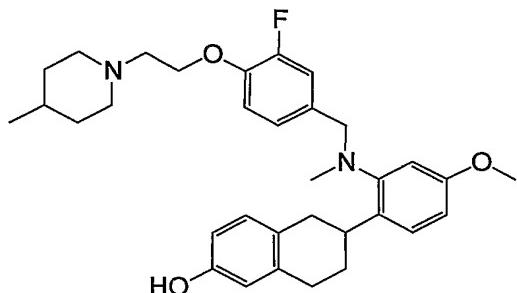


ビバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

15 実施例 510

6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)エトキシ] ベンジル} メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

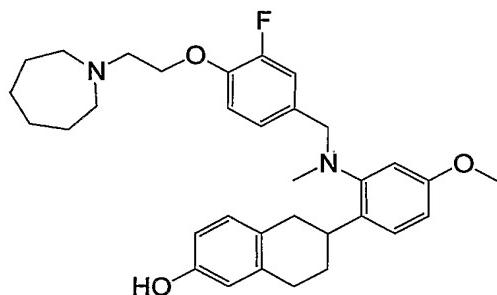


ピバリン酸 6- { 2- [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル) エタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.7 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 511

10 6- { 2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) -3-フルオロベンジル] メチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

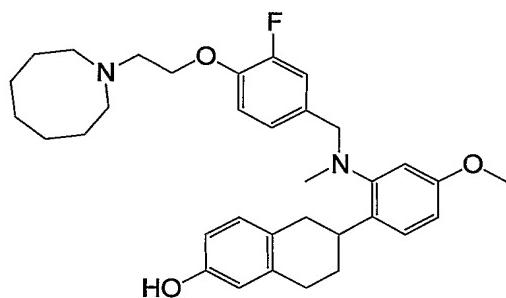


ピバリン酸 6- { 2- [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、1-アゼパン-1-イル-2-クロロエタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.5 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 512

6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

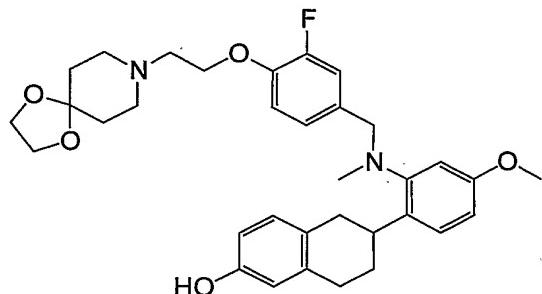


ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、 1 - アゾカソ - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 15 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 6. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

15 実施例 513

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } メチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

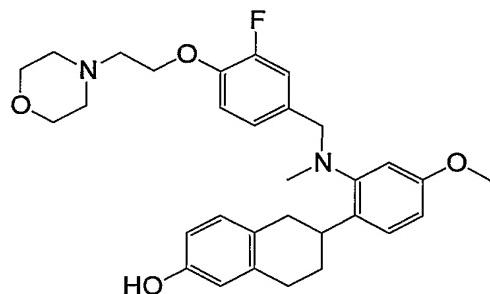


ピバリン酸 6 - { 2 - [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、2 - クロロ-1 - (1, 4 - ジオキサ-8 - アザスピロ [4.5] デカ-8 - イル) エタノン 17 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.4 mg 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

10 実施例 514

6 - { 2 - {[3 - フルオロ-4 - (2 - モルホリン-4 - イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール



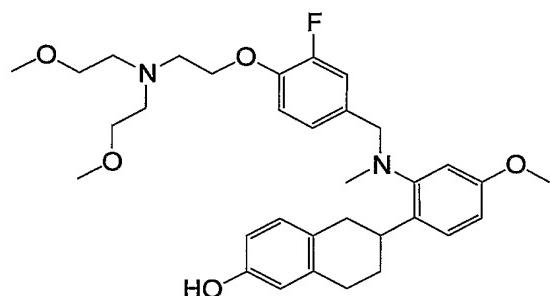
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ-4 - ヒドロキシベンジル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、2 - クロロ-1 - モルホリン-4 - イルエタノン 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、

L C - M S で精製して、標題化合物を 8. 2 m g 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 515

5 6 - { 2 - { { 4 - { 2 - [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] エトキシ } - 3 - フルオロベンジル } メチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



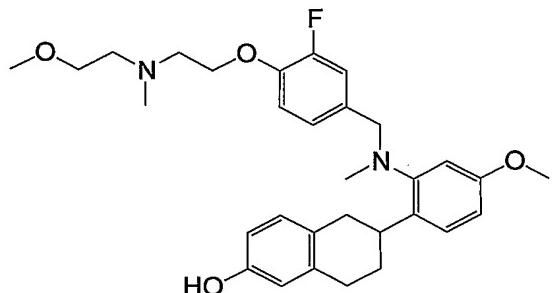
ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 m g と、 2 - クロロ - N , N - ビス (2 - メトキシエチル) アセトアミド 1.7 m g から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 L C - M S で精製して、 標題化合物を 5. 1 m g 得た。

ESI-Mass; 567 [M⁺+H]

15

実施例 516

6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ } ベンジル } メチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

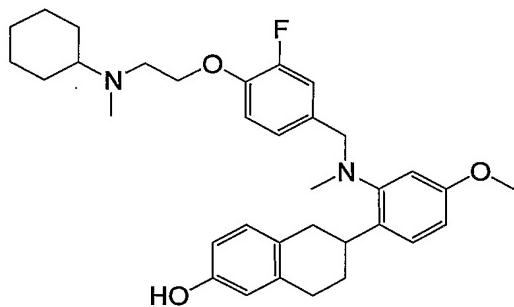


ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 7.3 mg 得た。

ESI-Mass; 523 [M⁺+H]

実施例 517

10 6-{2-{{4-[2-(シクロヘキシルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}メチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

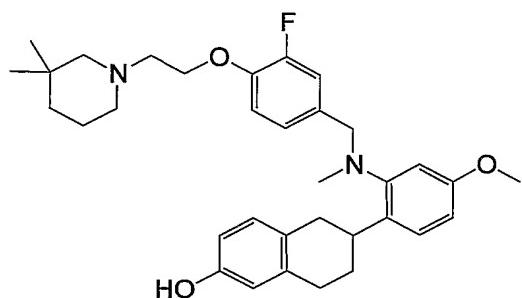


15 ピバリン酸 6-{2-[{(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N-シクロヘキシル-N-メチルアセトアミド 1.5 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 3.1 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 5 1 8

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 , 3-ジメチルピペリジン-1-イル) エトキ
5 シ] - 3-フルオロベンジル} メチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} -
5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

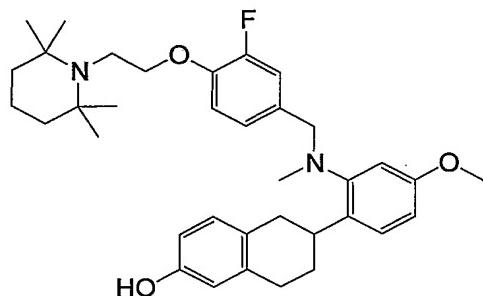


ピバリン酸 6- {2- [(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-ブロモ-1-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) エタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.1 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

15 実施例 5 1 9

6- { 2- { { 3-フルオロ-4- [2- (2, 2, 6, 6-テトラメチルビ
ペリジン-1-イル) エトキシ] ベンジル} メチルアミノ} - 4-メトキシ
フェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

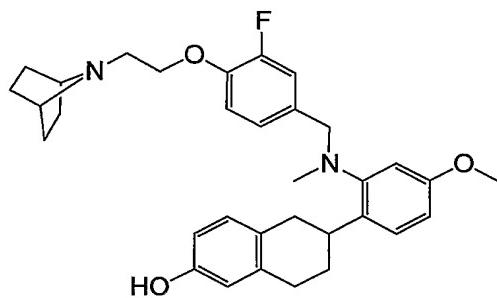


ピバリン酸 6 - { 2 - [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - ブロモ - 1 - (2, 2, 6, 5 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 21 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7. 7 mg 得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

10 実施例 520

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター - 7 - イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} メチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



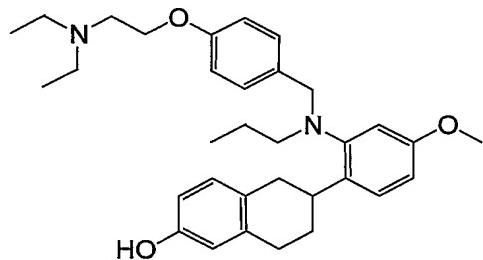
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター - 7 - イル) - 2 - ブロモエタノン 17 mg から、上記実施

例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1
1 mg 得た。

ESI-Mass: 531 [M⁺+H]

5 実施例 5 2 1

6 - {2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] プロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



10 ピバリン酸 6 - {2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.0 mg と、2 - クロロ - N, N - デジエチルアセトアミド 1.8 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.3 mg 得た。

15 ESI-Mass: 517 [M⁺+H]

実施例 5 2 2

6 - {4 - メトキシ - 2 - {プロピル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンジル) プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-1-ピロリジン-1-イルエタノン 1.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 523

10 6-{4-メトキシ-2-{[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] プロピルアミノ} フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

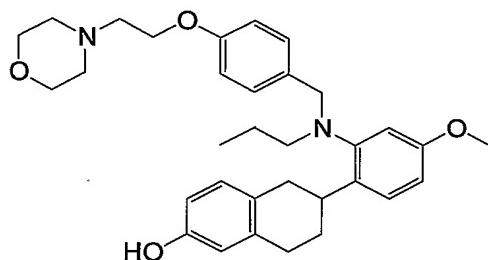


15 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンジル) プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 524

6 - {4 - メトキシ - 2 - {[4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ベンジル] プロピルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

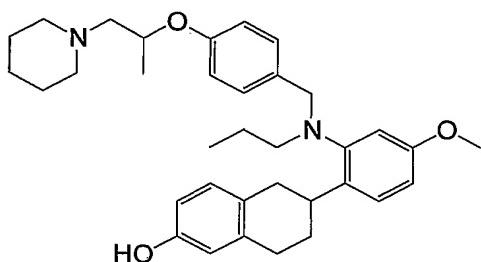


ピバリン酸 6 - {2 - [(4 - ヒドロキシベンジル) プロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.0 mg と、2 - クロロ - 1 - モルホリン - 4 - イルエタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

15 実施例 525

6 - {4 - メトキシ - 2 - {[4 - (1 - メチル - 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] プロピルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

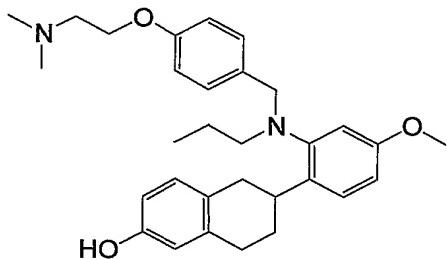


5 ピバリン酸 6- {2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-1-ピペリジン-1-イルプロパン-1-オン 2.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.4 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

寒施例 5.2.6

10 6- { 2- {[4- (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] プロピルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

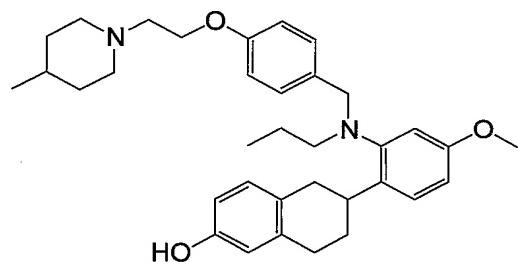


ピバリン酸 6- {2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg と、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド 1.4 mg から、上記実施例 4.0.4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 527

6 - { 4 - メトキシ - 2 - { { 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)
5 エトキシ] ベンジル } プロピルアミノ } フェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

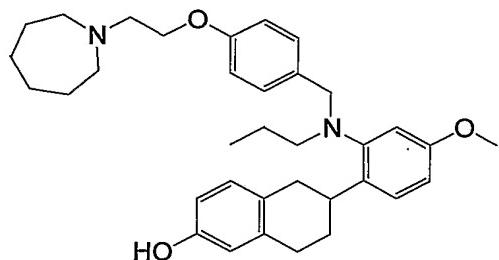


ビバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ]
- 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
10 - イル エステル 3.0 mg と、2 - クロロ - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 2.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.9 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

15 実施例 528

6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] プロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



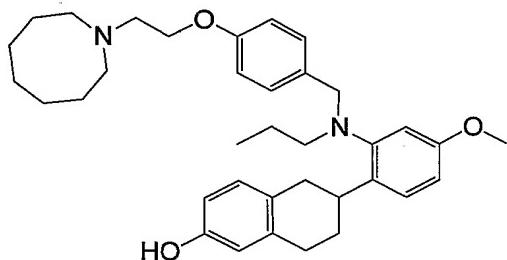
ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30 mg と、1-(2-クロロエチル)アゼパン 23 mg
5 から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して、標題化合物を 9 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.79 (t, 3H), 1.35-1.43 (m, 2H),
1.55-1.80 (m, 12H), 2.66 (d, 2H), 2.74-2.85 (m, 6H), 2.94 (t, 2H),
10 3.60-3.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 6.58-6.62
(m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.73-6.77 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.08-7.15 (m,
3H).

ESI-Mass: 543 [M⁺+H]

15 実施例529

6-{2-{{[4-(2-アゾカソ-1-イルエトキシ)ベンジル]プロピル
アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
レン-2-オール

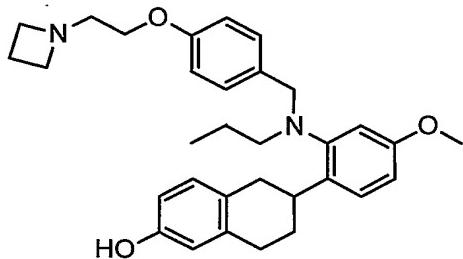


ピバリン酸 6 - {2 - [(4-ヒドロキシベンジル) プロピルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30 mg と、1-アゾカントイル-2-クロロエタノン 22 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 21 mg 得た。

ESI-Mass: 557 [M⁺+H]

実施例 530

10 6 - {2 - {[4 - (2-アゼチジン-1-イルエトキシ) ベンジル] プロピルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

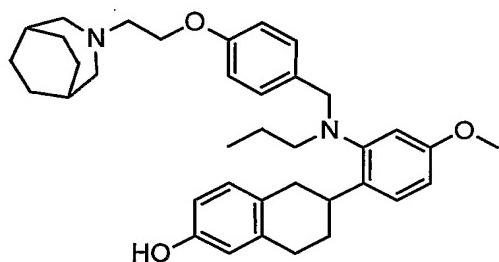


15 ピバリン酸 6 - {2 - [(4-ヒドロキシベンジル) プロピルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 27 mg と、1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン 15 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.3 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 5 3 1

- 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 - アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 3 - イル)
 5 エトキシ] ベンジル } プロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 ,
 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

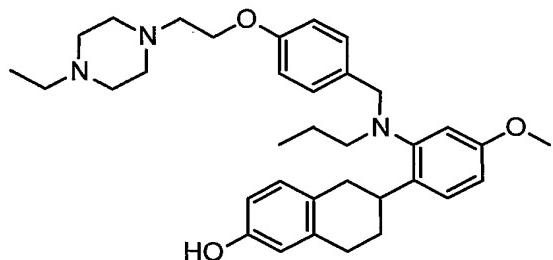


- ピバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ]
 - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
 10 - イル エステル 2.1 mg と、 1 - (3 - アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナ
 - 3 - イル) - 2 - クロロエタノン 1.7 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成
 法に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 9.7 mg 得た。

ESI-Mass; 569 [M⁺+H]

15 実施例 5 3 2

- 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] ベ
 ンジル } プロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テ
 トライドロナフタレン - 2 - オール

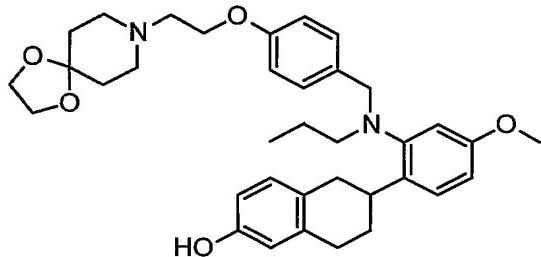


ピバリン酸 6- {2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) エタノン 1.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.2 mg 得た。

ESI-Mass; 558 [M⁺+H]

実施例 533

10 6- {2- {{4- [2- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) エトキシ] ベンジル} プロピルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



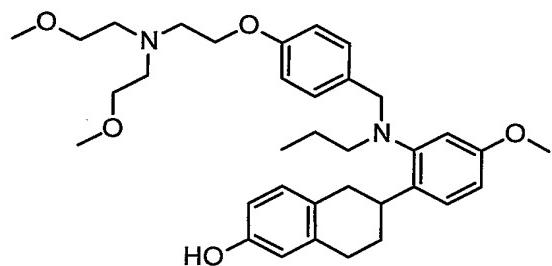
ピバリン酸 6- {2- [(4-ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-1-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) エタノン 1.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.

1 m g 得た。

ESI-Mass; 587 [M⁺+H]

実施例 5 3 4

- 5 6 - { 2 - { { 4 - { 2 - [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] エトキシ } ベンジル } プロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



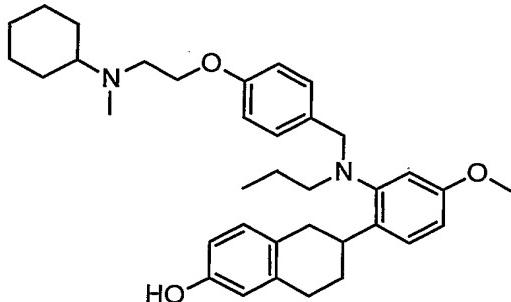
- 10 ピバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) プロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2 1 m g と、 2 - クロロ - N , N - ビス (2 - メトキシエチル) アセトアミド 1 7 m g から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 3 . 7 m g 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

15

実施例 5 3 5

- 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } プロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

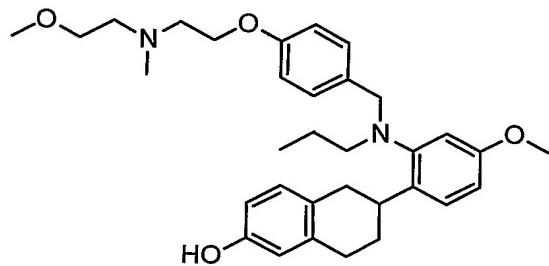


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 21 mg と、2-クロロ-N-シクロヘキシリ-N-メチルアセトアミド 16 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 6.0 mg 得た。

ESI-Mass: 557 [M⁺+H]

実施例536

10 6-{4-メトキシ-2-{{4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル}プロピルアミノ}フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

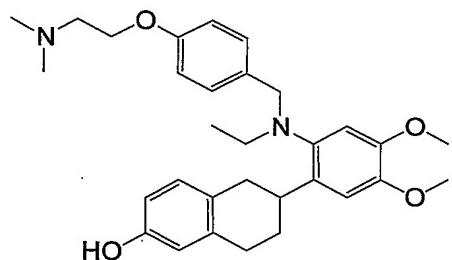


15 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)プロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 21 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 14 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 15 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 537

6 - { 2 - { [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } }
 5 - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

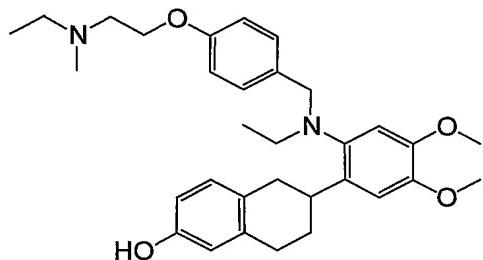


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] }
 - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、 2 - クロロ - N , N - ジメチルアセトアミド 8.5 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

15 実施例 538

6 - { 2 - { エチル { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } アミノ } } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-エチル-N-メチルアセトアミド 9.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass: 519 [M⁺+H]

実施例 539

10 6-{2-[エチル{4-[2-(メチルプロピルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

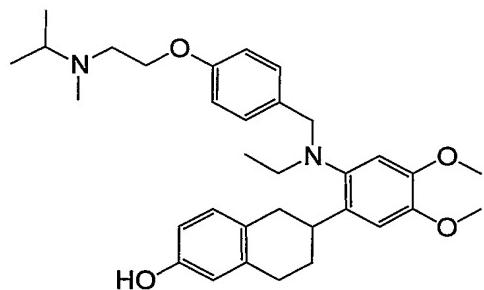


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-プロピルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.9 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 540

- 6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) エトキシ]ベンジル} アミノ} - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



- ビバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

15 実施例 541

- 6 - {2 - {{4 - [2 - (アリルメチルアミノ) エトキシ]ベンジル} エチルアミノ} - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

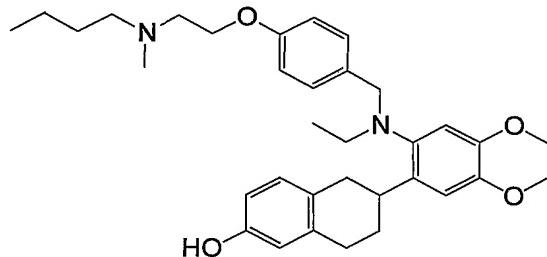


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル エステル 1.9 mg と、N-アリル - 2 -クロロ - N - メチルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.7 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 542

10 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (ブチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -オール

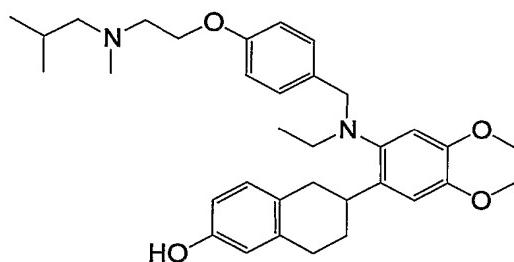


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル エステル 1.9 mg と、N-ブチル - 2 -クロロ - N - メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 5 4 3

6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (イソブチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 , 5 -ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

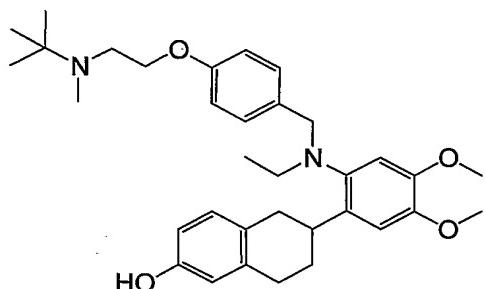


ビバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 , 5 -ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - N - イソブチル - N - メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 2. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

15 実施例 5 4 4

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (tert - butylmethylamino) ethoxy] benzyl } amino } - 4 , 5 -ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

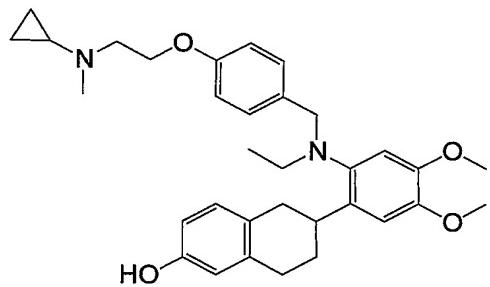


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、N-tert-ブチル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass: 547 [M⁺+H]

実施例 545

10 6-{2-{{4-[2-[(シクロプロピルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

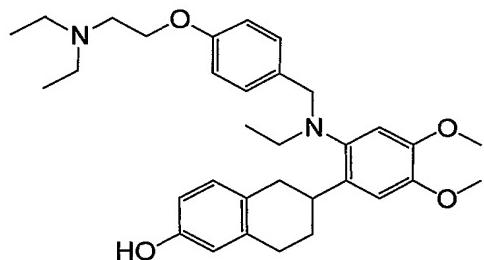


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-シクロプロピル-N-メチルアセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 5 4 6

6 - { 2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ }
 5 - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

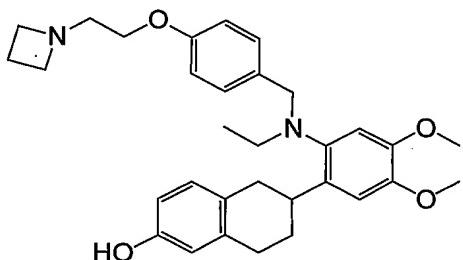


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ]
 - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン
 10 - 2 - イル エステル 1.9 mg と、 2 - クロロ - N , N - ジエチルアセト
 アミド 1.1 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS
 で精製して、 標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

15 実施例 5 4 7

6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチル
 アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール

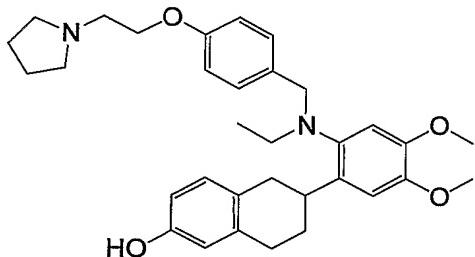


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、1-アゼチジン-1-イル-2-クロロエタノン 9.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.9 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

実施例 548

10 6-{2-[エチル[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

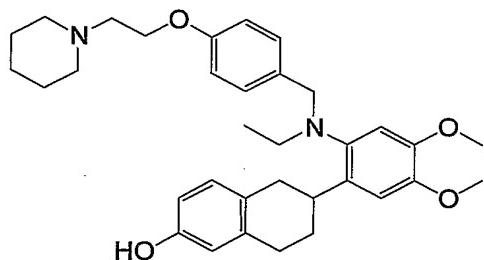


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-1-ピロリジン-1-イルエタノン 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 5 4 9

- 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル]
 5 アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール



- ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ]
 - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレ
 10 ン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イ
 ルエタノン 1.1 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC
 - MS で精製して、標題化合物を 0.7 mg 得た。

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

15 実施例 5 5 0

- 6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エト
 キシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7,
 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

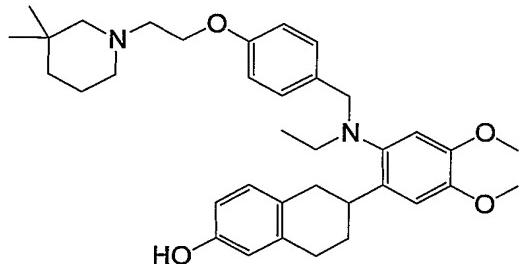


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.8. 6 mg と、2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン 1.2 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

ESI-Mass; 559 [M⁺+H]

実施例 551

10 6-{2-{{4-[2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

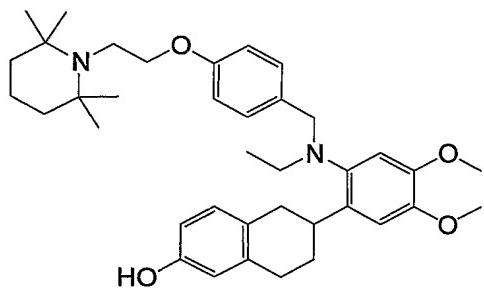


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-ブロモ-1-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)エタノン 1.6 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass; 573 [M⁺+H]

実施例 552

6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



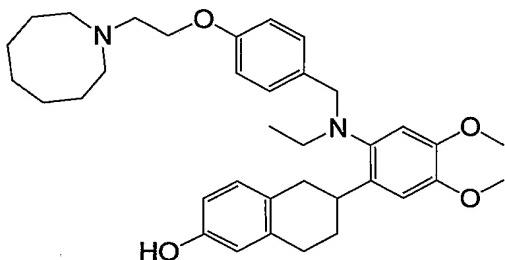
ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - ブロモ - 1 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 601 [M⁺+H]

15

実施例 553

6 - {2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

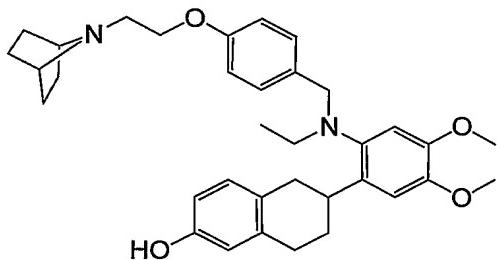


ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、1-アゾカントイル-2-クロロエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.2 mg 得た。

ESI-Mass; 573 [M⁺+H]

実施例 554

10 6-{2-{{4-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



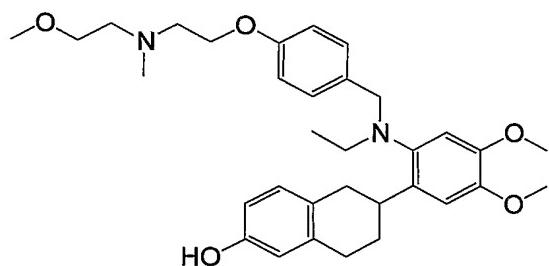
ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)-2-ブロモエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.7 mg

得た。

ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

実施例 555

- 5 6-{2-[エチル{4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル}アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]}

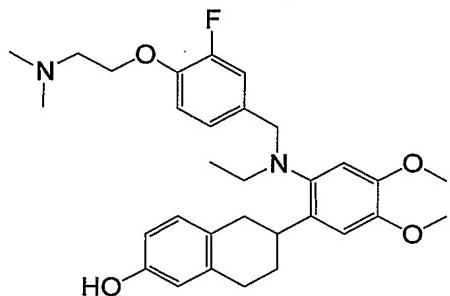
- 10 -4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

15

実施例 556

- 6-{2-{{[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

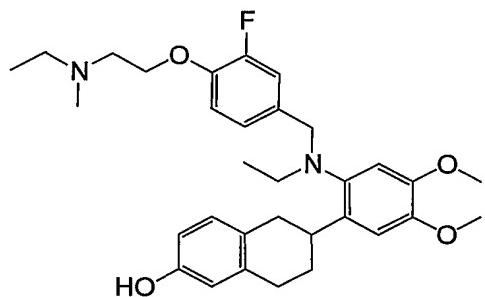


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド 8.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 523 [M⁺+H]

実施例 557

10 6-{2-[エチル{4-[2-(エチルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

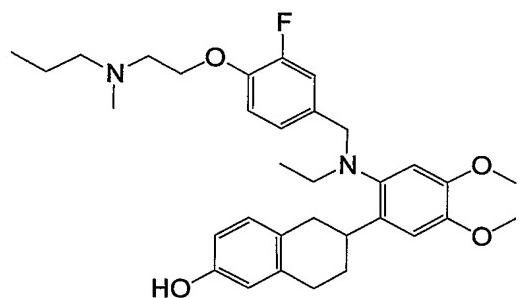


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-エチル-N-メチルアセトアミド 9.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

実施例 5 5 8

6- { 2- {エチル { 3-フルオロー-4- [2- (メチルプロピルアミノ)エトキシ] ベンジル} アミノ} -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

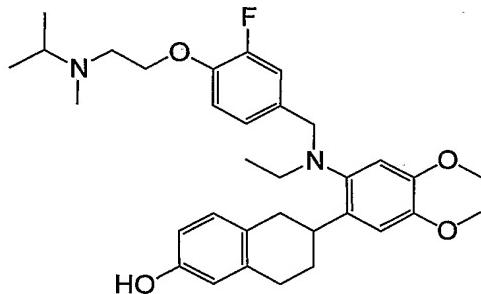


ピバリン酸 6- {2- [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-プロピルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.0 mg 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

15 実施例 5 5 9

6- { 2- {エチル { 3-フルオロ-4- [2- (イソプロピルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

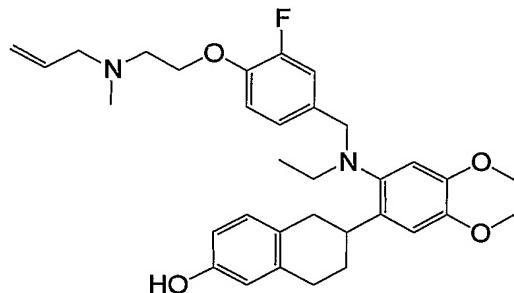


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-イソプロピル-N-メチルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 560

10 6-{2-{{4-[2-(アリルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

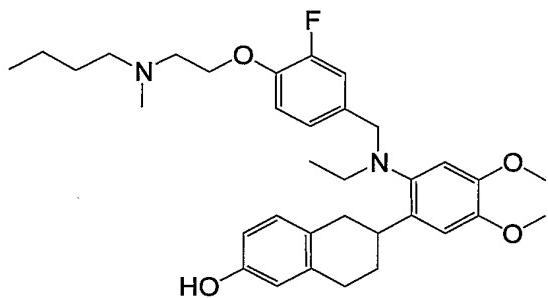


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、N-アリル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 1.0 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

実施例 5 6 1

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (ブチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロ
5 ベンジル } エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

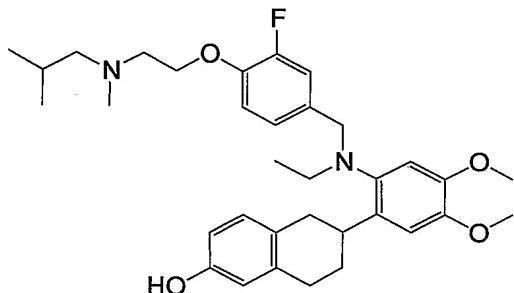


ビバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
10 ヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、 N - ブチル - 2 - クロロ - N - メチルアセトアミド 1.2 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 565 [M⁺+H]

15 実施例 5 6 2

6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (イソブチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 ,
7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

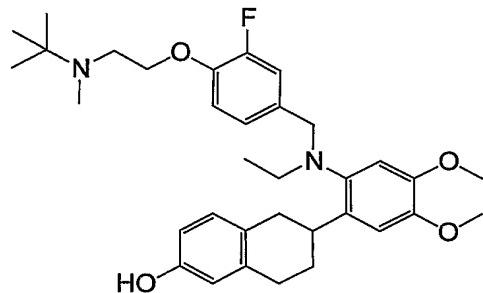


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-イソブチル-N-メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.5 mg 得た。

ESI-Mass; 565 [M⁺+H]

実施例 563

10 6-{2-{{4-[2-(tert-ブチルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



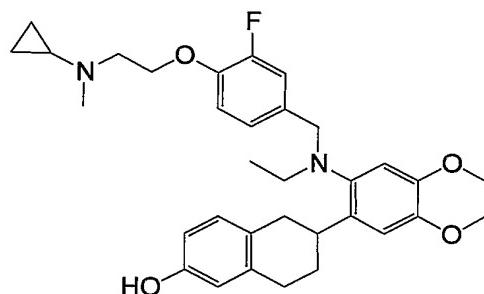
15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、N-tert-ブチル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.4 mg 得

た。

ESI-Mass; 565 [M⁺+H]

実施例 5 6 4

5 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロプロピルメチルアミノ) エトキシ] - 3 -
フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



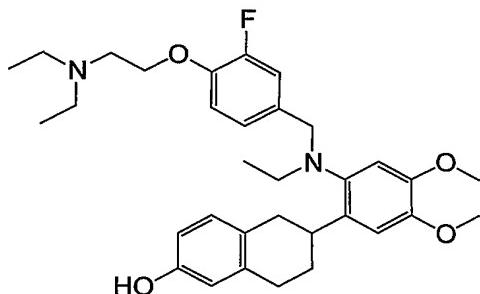
ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾ
10 イル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、 2 - クロロ - N - シク
ロプロピル - N - メチルアセトアミド 1.0 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合
成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 0.9 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

15

実施例 5 6 5

6 - { 2 - { [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロベンジル]
エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - オール

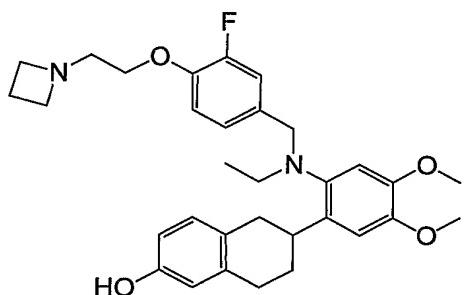


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - N, N - デジエチルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 2.8 mg 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 566

10 6 - {2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

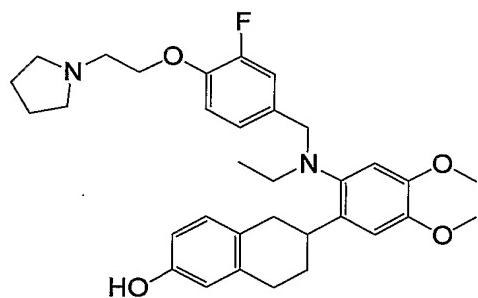


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 9.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 0.9 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 5 6 7

6 - {2 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7,
5 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

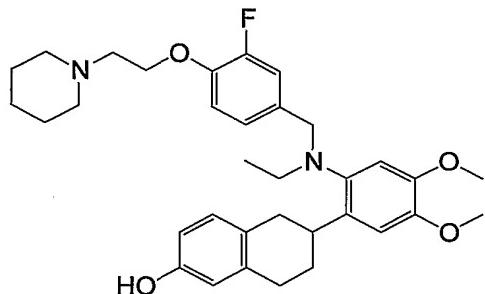


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラ
10 ヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 1.0 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

15 実施例 5 6 8

6 - {2 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

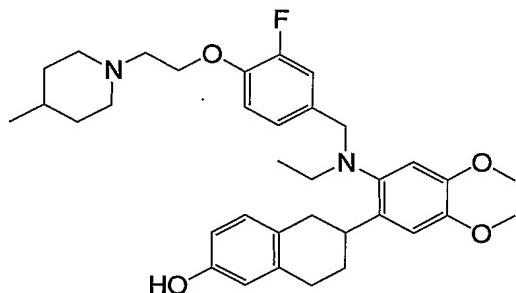


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.7 mg 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 569

10 6 - { 2 - {エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 , 5 - ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



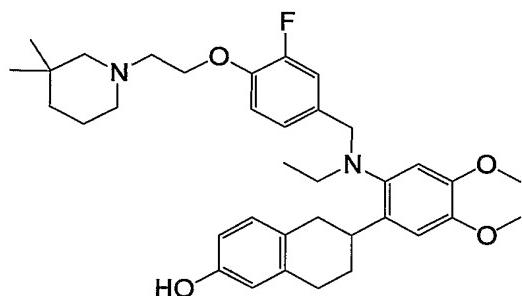
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.8 mg 得た。

得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

実施例 570

- 5 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

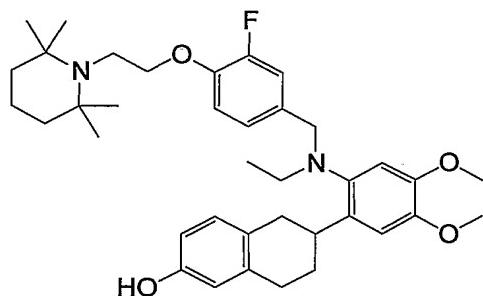


- ビバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - ブロモ - 1 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.6 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.2 mg 得た。

- 15 ESI-Mass; 591 [M⁺+H]

実施例 571

- 6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

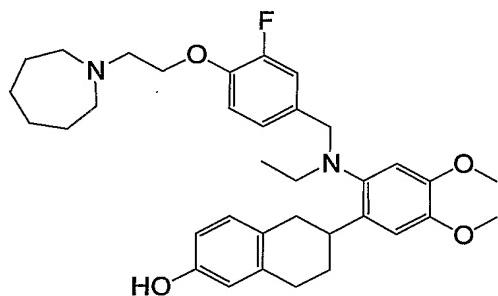


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロー 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - ブロモ - 1 - (2, 5, 2, 6, 6 - テトラメチルペリジン - 1 - イル) エタノン 1.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 619 [M⁺+H]

10 実施例 572

6 - {2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



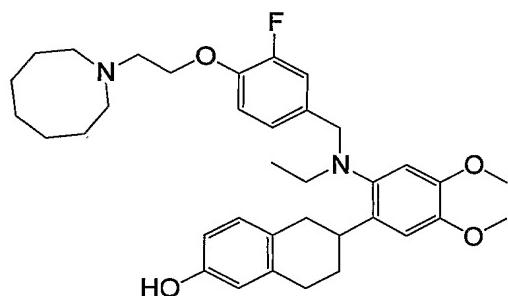
15 ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロー 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて

合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.0 mg 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺H]

実施例 573

- 5 6 - {2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



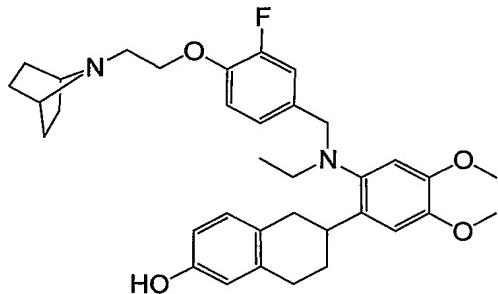
- 10 ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、1 - アゾカソ - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.0 mg 得た。

ESI-Mass; 591 [M⁺H]

15

実施例 574

- 6 - {2 - {{4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプター - 7 - イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

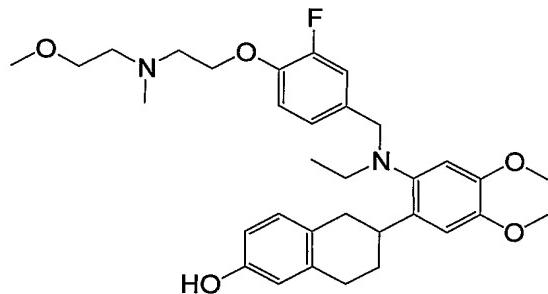


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、1 - (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-7-イル) - 2 - ブロモエタノン 1.5 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

10 実施例 5 7 5

6 - { 2 - {エチル { 3 - フルオロー - 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



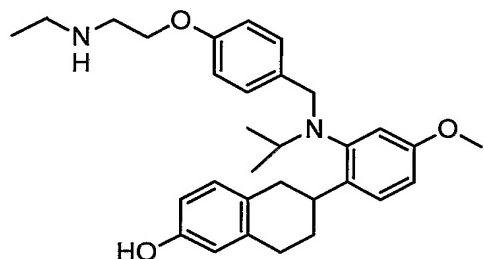
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 4

0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1. 3 mg 得た。

ESI-Mass; 567 [M⁺+H]

5 実施例 5 7 6

6 - { 2 - { [4 - (2 - エチルアミノエトキシ) ベンジル] イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

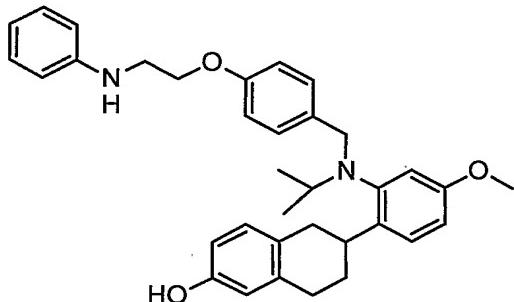


10 ピバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3 1 mg と、2 - クロロ - N - エチルアセトアミド 2 2 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2. 2 mg 得た。

15 ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 5 7 7

6 - { 2 - { イソプロピル [4 - (2 - フェニルアミノエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

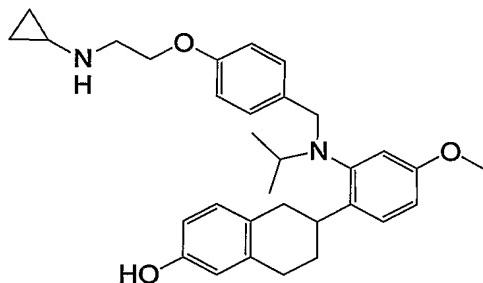


ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.1 mg と、2-クロロ-N-フェニルアセトアミド 2.8 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1.8 mg 得た。

ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

実施例 578

10 6-{2-{{[4-(2-シクロプロピルアミノエトキシ)ベンジル]イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



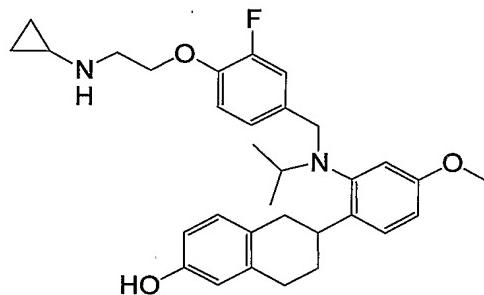
15 ピバリン酸 6-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg、2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミド 1.3 mg、炭酸セシウム 3.2 mg、ヨウ化カリウム 5.0 mg およびテトラヒドロフラン 2 ml の混合物を 60 °C で 5 時間攪拌した。反応液にボラ

シーテトラヒドロフラン錯体（1. 0 M テトラヒドロフラン溶液）0. 49 m l を滴下し、60°Cで一昼夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濃塩酸0. 08 m l を加え、60°Cで1. 5時間攪拌後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液1 m l を加え、60°Cで8時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を窒素気流下で濃縮して得た残渣をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、LC-MSで精製して、標題化合物を9. 0 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

10 実施例 579

6-[2-{[4-(2-シクロプロピルアミノエトキシ)-3-フルオロベニジル]イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

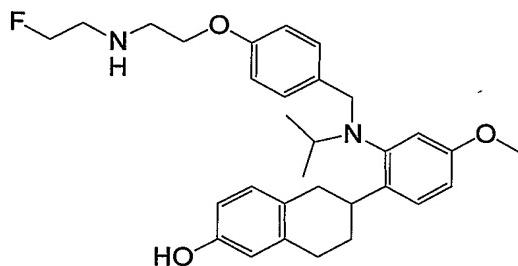


15 ピバリン酸 6-[2-[(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル26 mg と、2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミド13 mg から、上記実施例567の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を10 mg 得た。

20 ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 580

6 - { 2 - { { 4 - [2 - (2 - フルオロエチルアミノ) エトキシ] ベンジル } イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

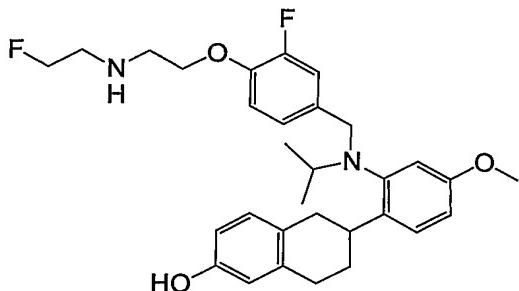


5 ピバリン酸 6 - { 2 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、 2 - クロロ - N - (2 - フルオロエチル) アセトアミド 1.4 mg から、 上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 8.9 mg 得た。

10 ESI - Mass : 507 [M⁺ + H]

実施例 5 8 1

6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - フルオロエチルアミノ) エトキシ] ベンジル } イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ

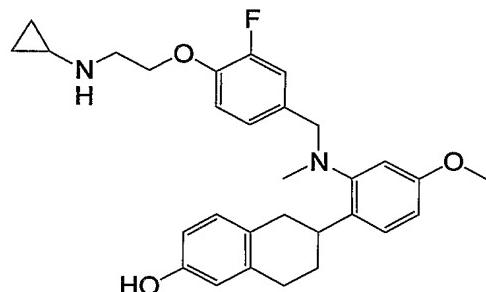
ドロナフタレン-2-イル エステル2.6mgと、2-クロロ-N-(2-フルオロエチル)アセトアミド1.4mgから、上記実施例567の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を5.8mg得た。

ESI-Mass; 525 [M⁺+H]

5

実施例582

6-[2-{[4-(2-シクロプロピルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]メチルアミノ}-4-メトキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

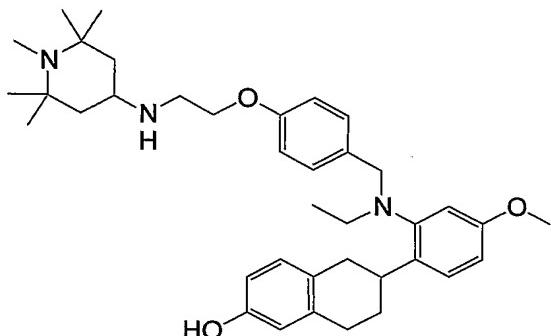
ピバリン酸 6-[2-[(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル3.7mgと、2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミド1.9mgから、上記実施例567の合成法に準じて合成し、

15 LC-MSで精製して、標題化合物を2.2mg得た。

ESI-Mass; 491 [M⁺+H]

実施例583

6-[2-{エチル{4-[2-(1,2,2,6-ペントメチルピペリジン-4-イルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

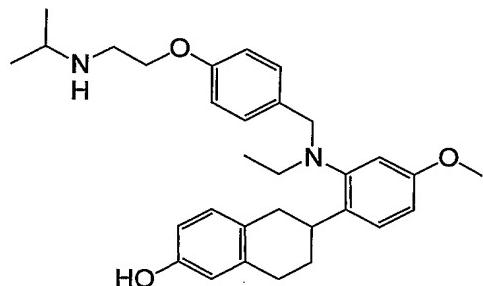


ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド 2.3 mg から、上記実施例 567 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.2 mg 得た。

ESI-Mass; 600 [M⁺+H]

10 実施例 584

6 - { 2 - {エチル [4 - (2 - イソプロピルアミノエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



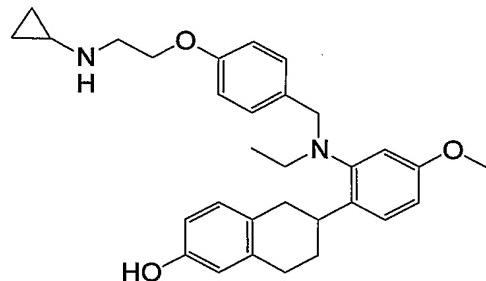
15 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N - イソプロピルアセトアミド

1 3 m g から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2. 7 m g 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

5 実施例 5 8 5

6 - { 2 - {[4 - (2 - シクロプロピルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

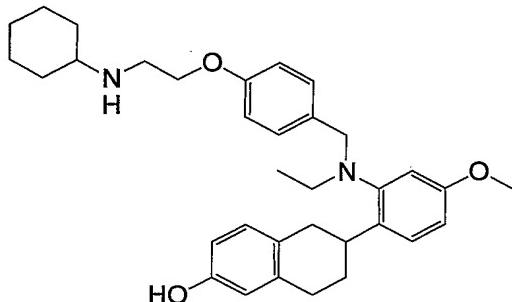


10 ピバリン酸 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 m g と、2 - クロロ - N - シクロプロピルアセトアミド 1.3 m g から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 9 m g 得た。

15 ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 5 8 6

6 - { 2 - {[4 - (2 - シクロヘキシルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N-シクロヘキシリアセトアミド 1.7 mg から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.8 mg 得た。

ESI-Mass: 529 [M⁺+H]

実施例 5 8 7

10 6-{2-[エチル{4-[2-(2-フルオロエチルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

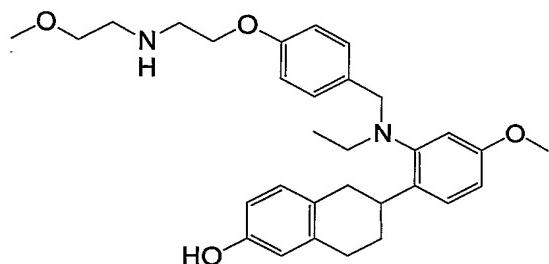


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N-(2-フルオロエチル)アセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.0 mg 得た。

ESI-Mass; 493 [M⁺+H]

実施例 5 8 8

6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エトキシ]ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

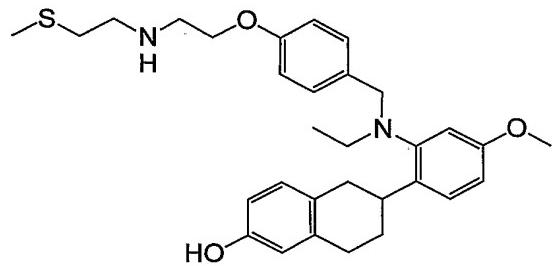


ビバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) アセトアミド 1.4 mg から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 3. 5 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

15 実施例 5 8 9

6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (2 - メチルスルファニルエチルアミノ) エトキシ]ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

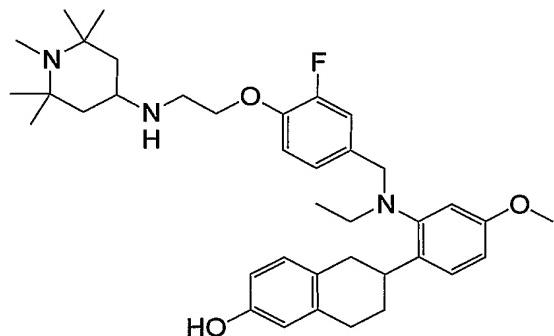


ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 25 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メチルスルファニルエチル) アセトアミド 16 mg から、上記実施例 567 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.8 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 590

10 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - [2 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



15 ピバリン酸 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 25 mg と、2 - クロロ - N - (1, 2,

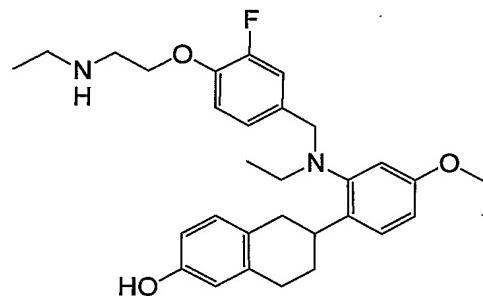
2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル) アセトアミド 2.3 mg から、上記実施例 5.6.7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.6 mg 得た。

ESI-Mass; 618 [M⁺+H]

5

実施例 5.9.1

6-{2-[エチル[4-(2-エチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



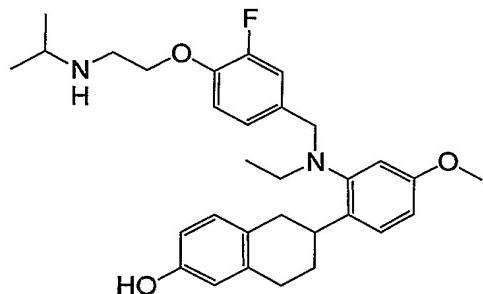
10

ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg と、2-クロロ-N-エチルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 5.6.7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5.0 mg 得た。

ESI-Mass; 493 [M⁺+H]

実施例 5.9.2

6-{2-[エチル[3-フルオロ-4-(2-イソプロピルアミノエトキシ)ベンジル]アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

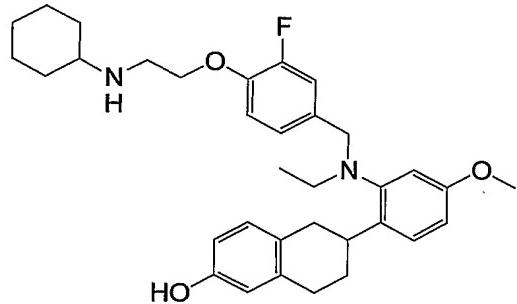


ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミド 12 mg から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 507 [M⁺+H]

実施例 5 9 3

10 6-{2-{{[4-(2-シクロヘキシリアミノエトキシ)-3-フルオロベニジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

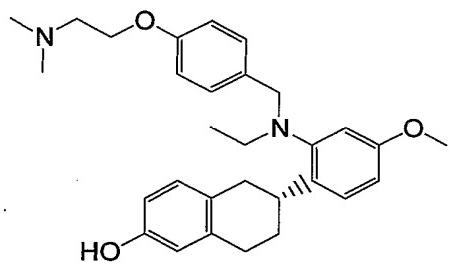


15 ピバリン酸 6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、2-クロロ-N-シクロヘキシリアセトアミド 16 mg から、上記実施例 5 6 7 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 594

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] エチ
5 ルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール

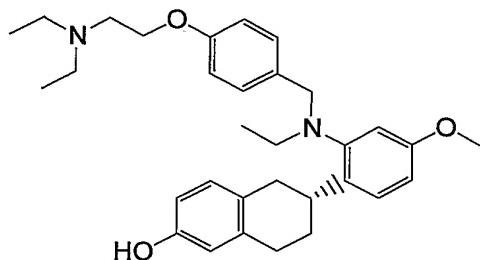


ビバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
10 レン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセ
トアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC -
MS で精製して、標題化合物を 2.9 mg 得た。

ESI-Mass; 475 [M⁺+H]

15 実施例 595

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチ
ルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール

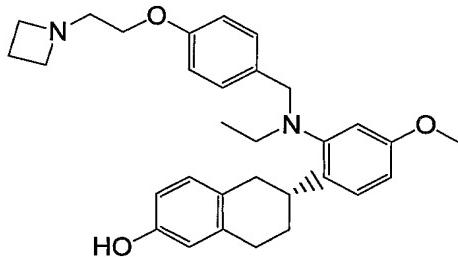


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 5. 6 mg 得た。

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例 596

10 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

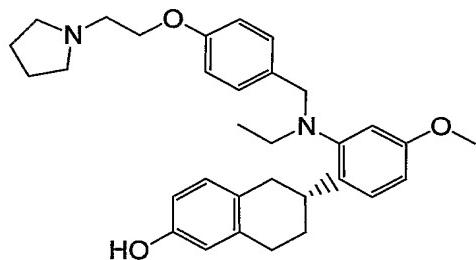


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 5. 8 mg 得た。

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 5 9 7

(R) - 6 - { 2 - {エチル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ)ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

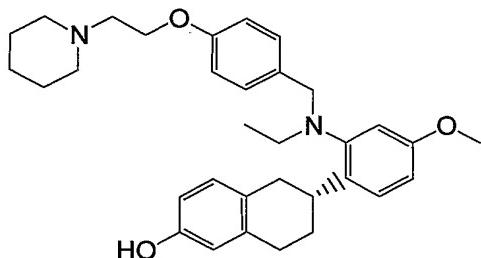


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 1.2 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

15 実施例 5 9 8

(R) - 6 - { 2 - {エチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

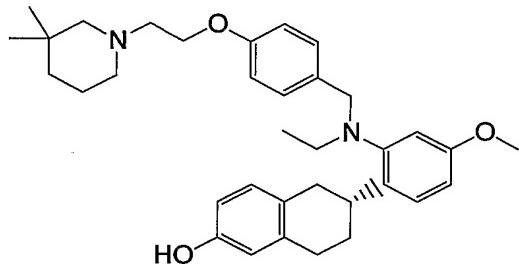


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 7.7 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 599

10 (R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

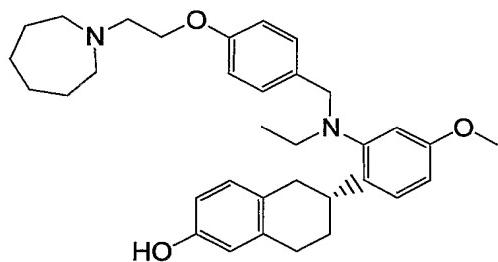


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - ブロモ - 1 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 1.0 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 600

(R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル]
5 エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
ナフタレン - 2 - オール

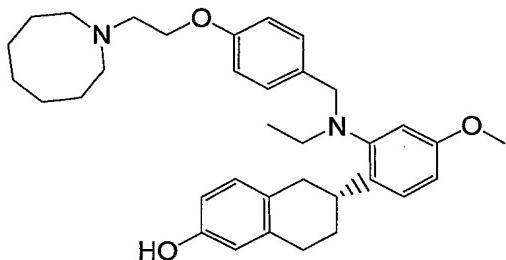


ビバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
10 レン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロ
ロエタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC
-MS で精製して、標題化合物を 6. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

15 実施例 601

(R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) ベンジル]
エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
ナフタレン - 2 - オール

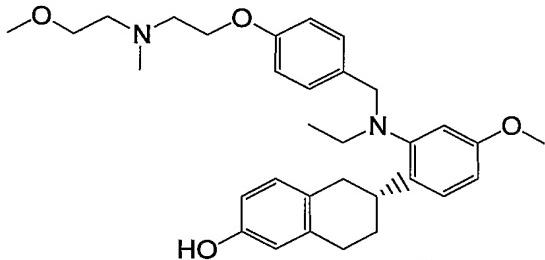


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、1 - アゾカントイル - 2 - クロロエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 9.6 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 602

10 (R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

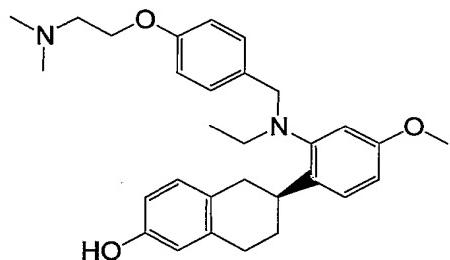


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 6.9 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 603

(S) - 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] エチ
5 ルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール

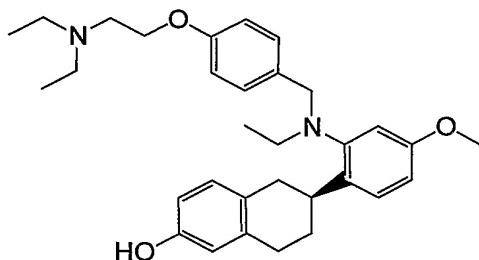


ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
10 レン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセ
トアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC -
MS で精製して、標題化合物を 6.9 mg 得た。

ESI-Mass; 475 [M⁺+H]

15 実施例 604

(S) - 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチ
ルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール

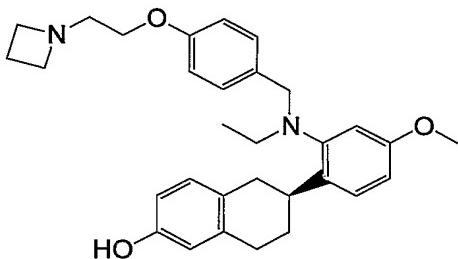


ビバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N, N - デジエチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 7.0 mg 得た。

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例 605

10 (S) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

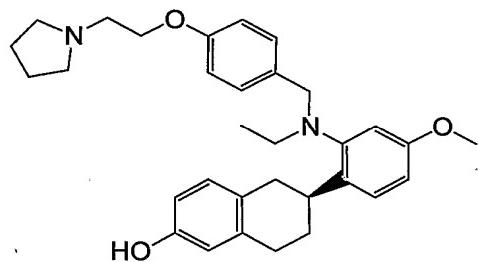


15 ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 6.6 mg 得た。

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 6 0 6

(S) - 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ)ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

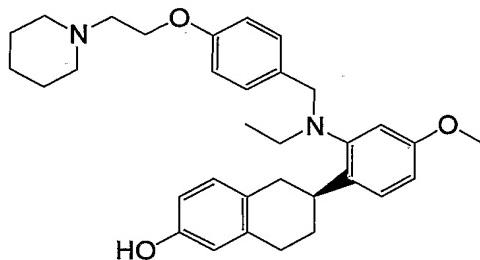


ピバリン酸 (S) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 1.2 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.5 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

15 実施例 6 0 7

(S) - 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

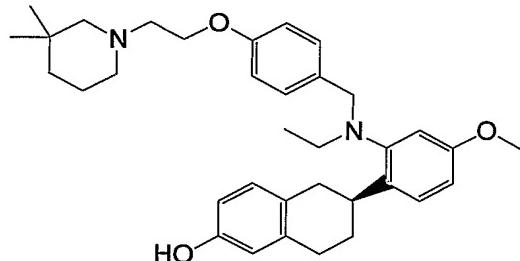


ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 -
5 イルエタノン 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、L
C - MS で精製して、標題化合物を 8.4 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 608

10 (S) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)
エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 ,
7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

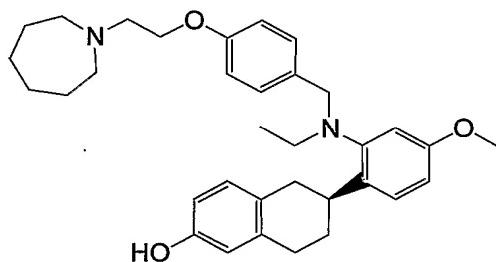


15 ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - ブロモ - 1 - (3 , 3 - ジメチ
ルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.9 mg から、上記実施例 404 の合成
法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 1.1 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 6 0 9

(S) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル]
 5 エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール

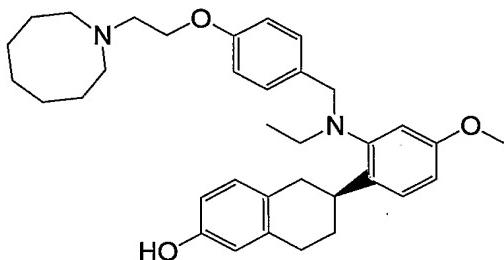


ビバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
 アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタ
 10 レン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、 1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロ
 ロエタノン 1.4 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC
 - MS で精製して、 標題化合物を 8.2 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

15 実施例 6 1 0

(S) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエトキシ) ベンジル]
 エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール

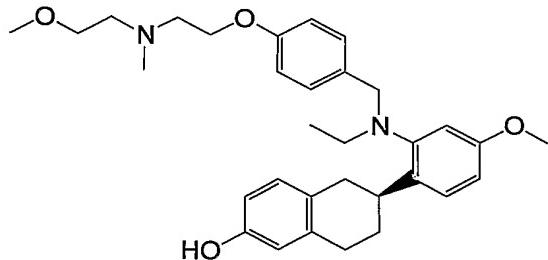


ピバリン酸 (S)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、1-アゾカン-1-イル-2-クロロエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.0 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 611

10 (S)-6-{2-[エチル{4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 (S)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.5 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 6 1 2

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

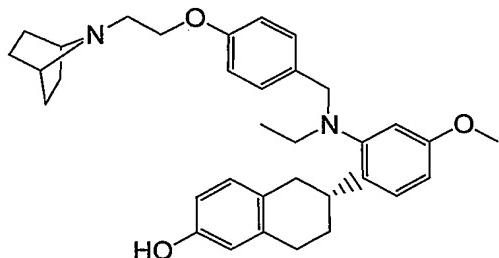


ビバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.0 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5.7 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

15 実施例 6 1 3

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 7 - イル) エトキシ] ベンジル} エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

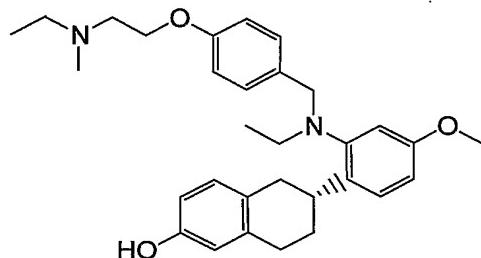


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 7 - イル) - 2 - ブロモエタノン 1.3 mg から、上記実施例 4 04 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.2 mg 得た。

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

10 実施例 6 1 4

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



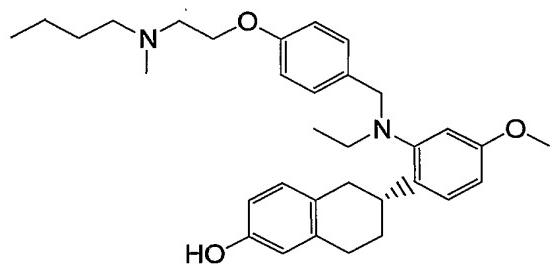
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - エチル - N - メチルアセトアミド 7.9 mg から、上記実施例 4 04 の合成法に準じて合成し、

L C - M S で精製して、標題化合物を 8. 4 m g 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 6 1 5

- 5 (R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (プチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



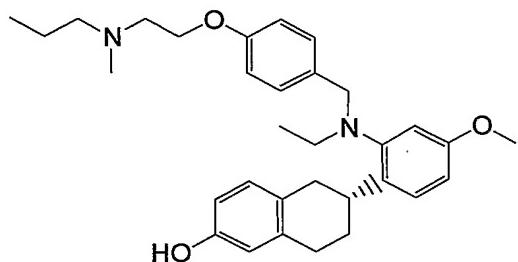
- 10 15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 m g と、N - ブチル - 2 - クロロ - N - メチルアセトアミド 9.5 m g から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、L C - M S で精製して、標題化合物を 4. 1 m g 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

15

実施例 6 1 6

- (R) - 6 - { 2 - { エチル { 4 - [2 - (メチルプロピルアミノ) エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

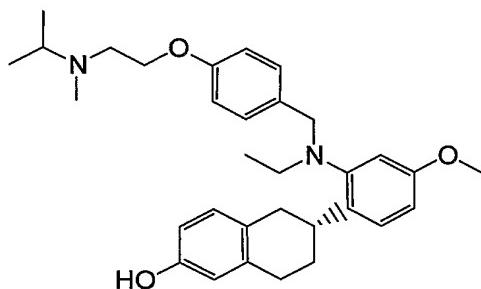


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - プロピルアセトアミド 8.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.4 mg 得た。

ESI-Mass: 503 [M⁺+H]

実施例 617

10 (R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

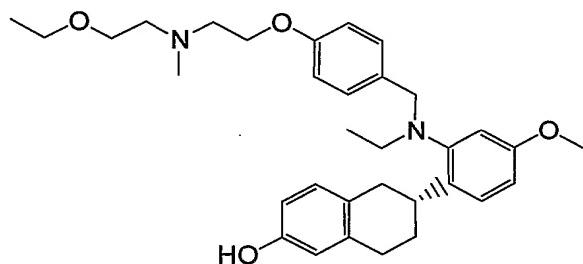


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド 8.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.1 mg 得た。

ESI-Mass: 503 [M⁺+H]

実施例 6 1 8

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - { 2 - [(2 - エトキシエチル) メチルアミノ]
 5 エトキシ } ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 ,
 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

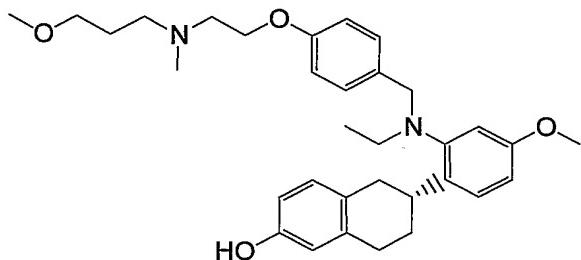


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
 アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタ
 10 レン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、 2 - クロロ - N - (2 - エトキシエ
 チル) - N - メチルアセトアミド 1.0 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法
 に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 4.7 mg 得た。

ESI-Mass: 533 [M⁺+H]

15 実施例 6 1 9

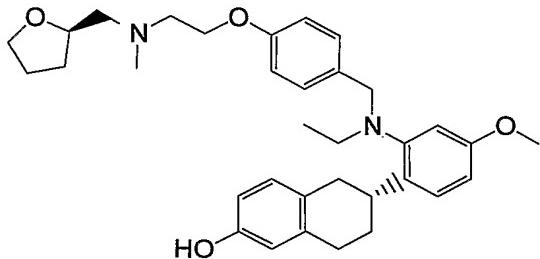
(R) - 6 - { 2 - { エチル { 4 - { 2 - [(3 - メトキシプロピル) メチル
 アミノ] エトキシ } ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 ,
 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチルアセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.8 mg 得た。
ESI-Mass: 533 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 620

10 (R) - 6 - {2 - {エチル {4 - {2 - {メチル [(S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



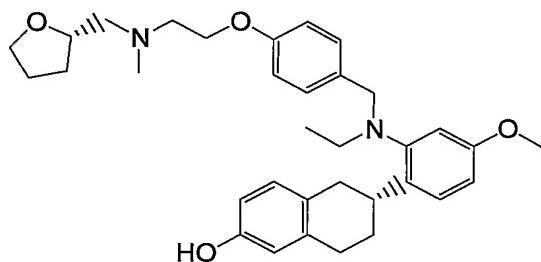
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - [(S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物

を 1.3 m g 得た。

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

実施例 6 2 1

5 (R) - 6 - {2 - {エチル {4 - {2 - {メチル [(R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2 - オール

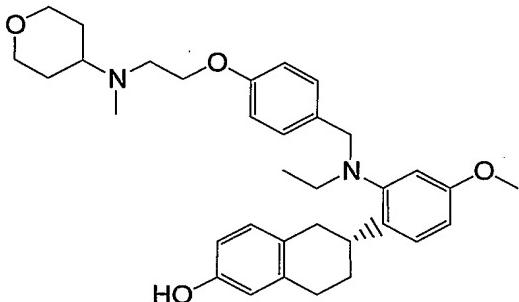


10 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2 - イル エステル 1.5 m g と、2 - クロロ - N - メチル - N - [(R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アセトアミド 1.1 m g から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.2 m g 得た。

15 ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

実施例 6 2 2

(R) - 6 - {2 - {エチル {4 - {2 - [メチル (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2 - オール

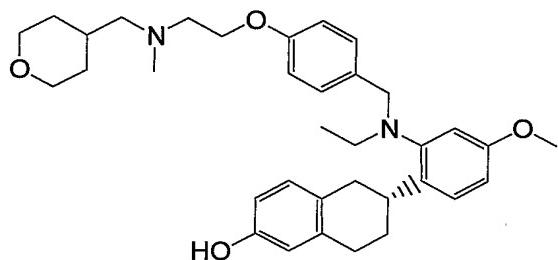


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 5. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

10 実施例 6 2 3

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - { 2 - [メチル (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



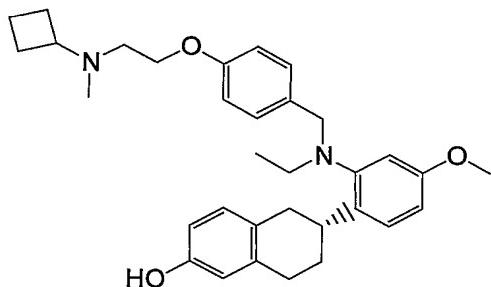
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) アセトアミド 1.2 mg から、上記実施

例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を9.9mg得た。

ESI-Mass; 559 [M⁺+H]

5 実施例624

(R)-6-{2-{{4-[2-(シクロブチルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

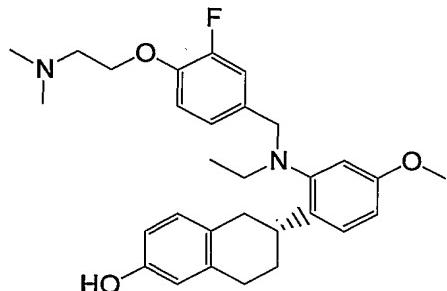


10 ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 15mg と、2-クロロ-N-シクロブチル-N-メチルアセトアミド 9.4mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 7.0mg 得た。

15 ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例625

(R)-6-{2-{{[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

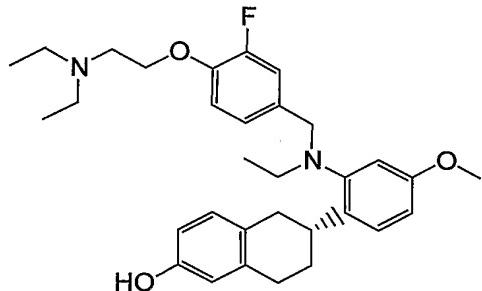


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N, N - 二ジメチルアセトアミド 9.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

ESI-Mass: 493 [M⁺+H]

実施例 626

10 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

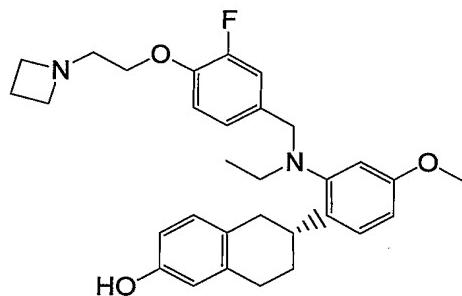


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg、2 - クロロ - N, N - 二ジエチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.9 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 6 2 7

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フ
 5 ルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

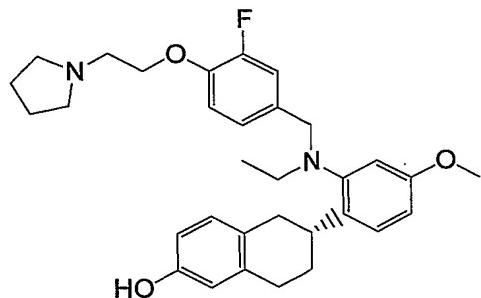


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキ
 シベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テト
 10 ラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、 1 - アゼチジン - 1
 - イル - 2 - クロロエタノン 10 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準
 じて合成し、 LC - M S で精製して、 標題化合物を 3 . 1 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

15 実施例 6 2 8

(R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 -
 イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

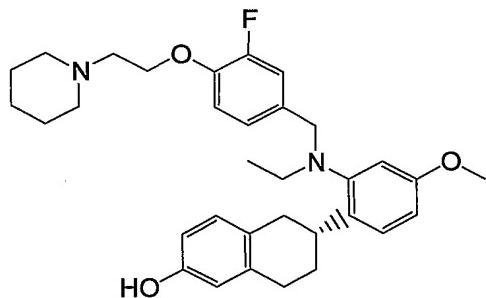


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 11 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 629

10 (R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロー - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

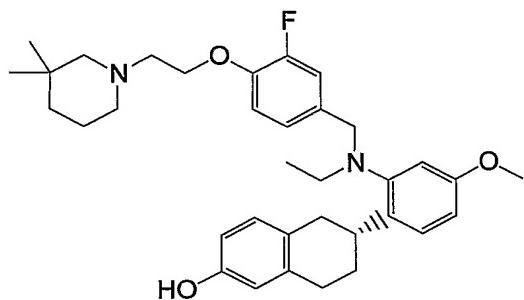


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロー - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.0 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 6 3 0

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)
5 エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



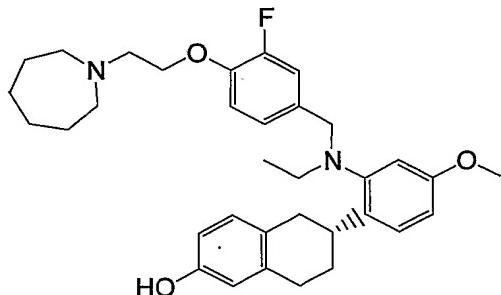
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - ブロモ - 1 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.8 mg から、上記実施例 4
10 0.4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.0 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

15

実施例 6 3 1

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

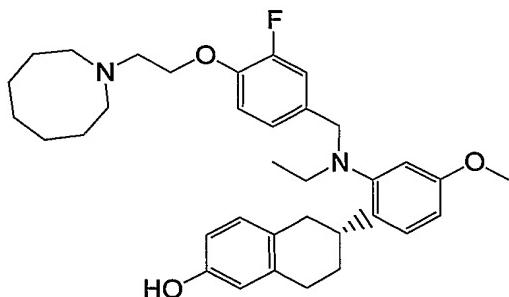


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.5 mg 得た。

ESI-Mass: 547 [M⁺+H]

実施例 632

10 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

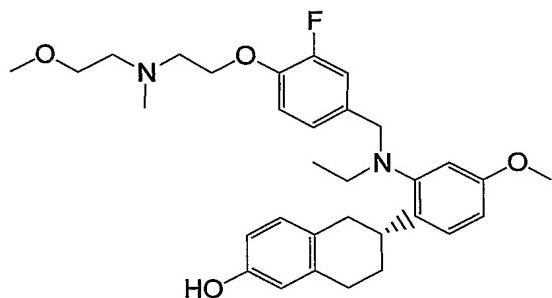


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、1 - アゾカン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.0 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

実施例 6 3 3

5 (R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル] アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



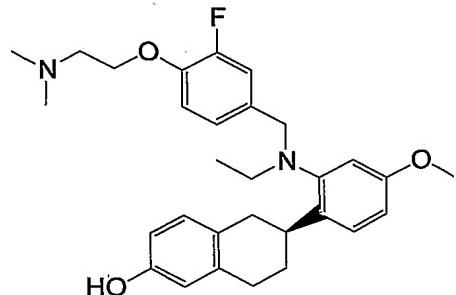
10 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.9 mg 得た。

ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

15

実施例 6 3 4

(S) - 6 - {2 - {[4 - (2 -ジメチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

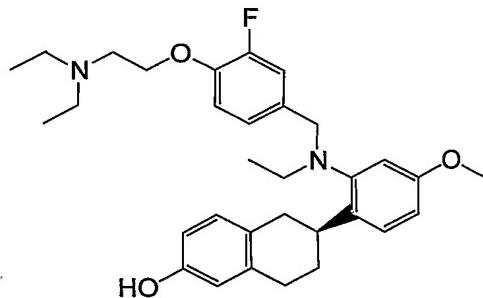


ピバリン酸 (S)-6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド 9.4 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass: 493 [M⁺+H]

実施例 635

10 (S)-6-{2-{{[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

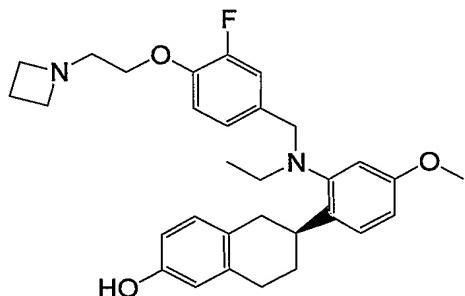


15 ピバリン酸 (S)-6-{2-[エチル(3-フルオロー4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.0 mg と、2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド 1.2 mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 3.1 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 6 3 6

5 (S) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フ
 ルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



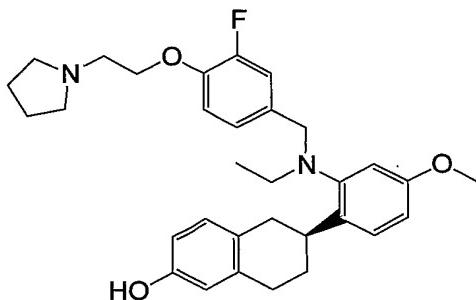
10 ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロー - 4 - ヒドロキ
 シベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テト
 ラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、 1 - アゼチジン - 1
 - イル - 2 - クロロエタノン 10 mg から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準
 極して合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

15

実施例 6 3 7

(S) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロー - 4 - (2 - ピロリジン - 1 -
 イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

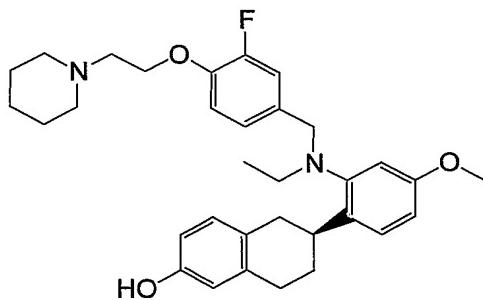


ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロー - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 11 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass: 519 [M⁺+H]

実施例 638

10 (S) - 6 - { 2 - {エチル [3 - フルオロー - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

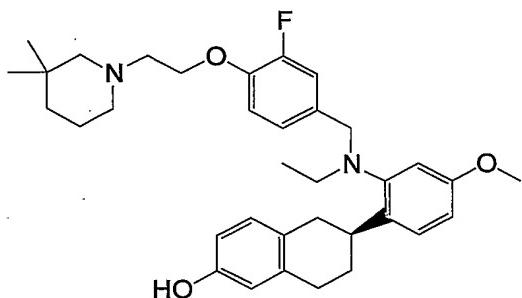


15 ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロー - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.8 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 6 3 9

(S) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)
 5 エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



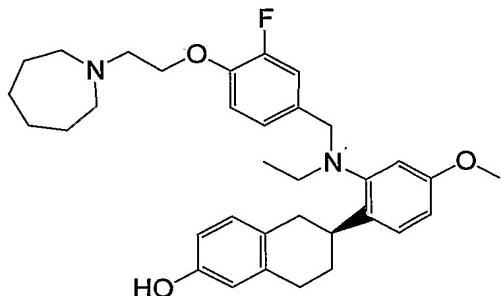
ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - ブロモ - 1 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.8 mg から、上記実施例 4
 10 04 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

15

実施例 6 4 0

(S) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

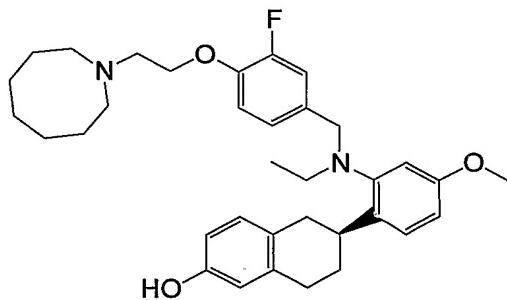


ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 14 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 641

10 (S) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゾカン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



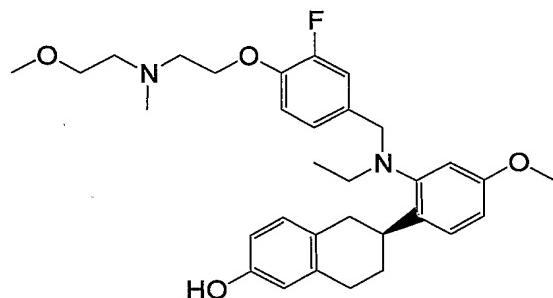
15 ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、1 - アゾカン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 15 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.7 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]

実施例 6 4 2

(S) - 6 - { 2 - {エチル { 3 - フルオロ - 4 - { 2 - [(2 - メトキシエ

5 チル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テト

10 ラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.0 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 4 0.4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.1 mg 得た。

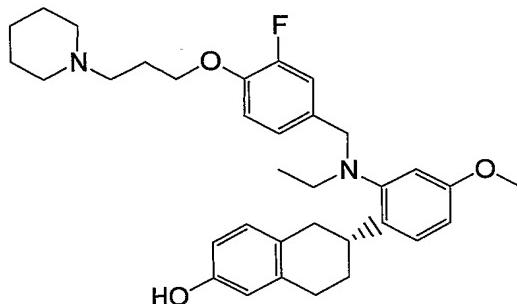
ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

15

実施例 6 4 3

(R) - 6 - { 2 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (3 - ピペリジン - 1 -

イルプロポキシ] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

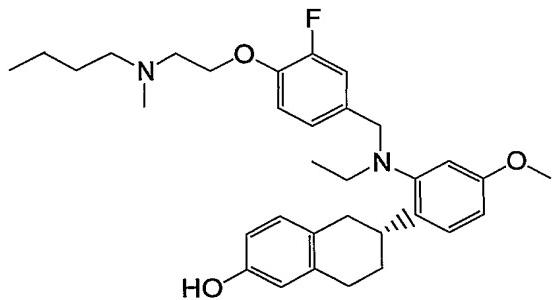


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 25 mg と、1 - (3 - クロロプロピル) ピペリジン 19 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 13 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 644

10 (R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (ブチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

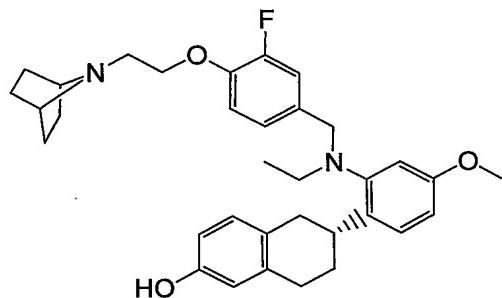


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 21 mg と、N - ブチル - 2 - クロロ - N - メチルアセトアミド 13 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.0 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 6 4 5

5 (R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ
- 7 - イル) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メ
トキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

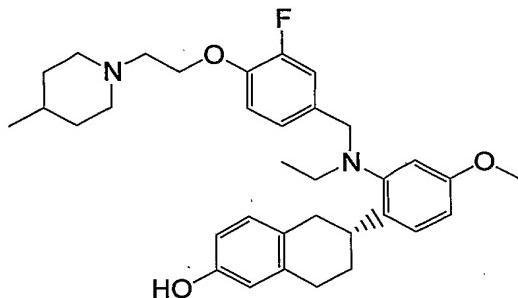


10 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキ
シベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.1 mg と、 1 - (7 - アザビシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 7 - イル) - 2 - ブロモエタノン 1.7 mg から、
上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化
合物を 9.5 mg 得た。

15 ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

実施例 6 4 6

(R) - 6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチルピペ
リジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル }
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

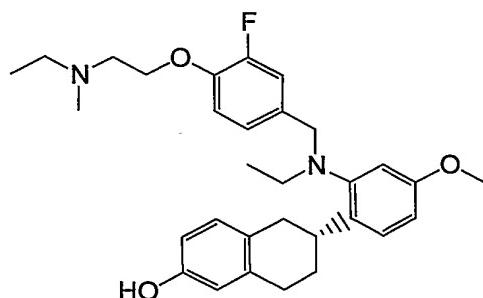


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.8 mg 得た。

ESI-Mass: 547 [M⁺+H]

10 実施例 647

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



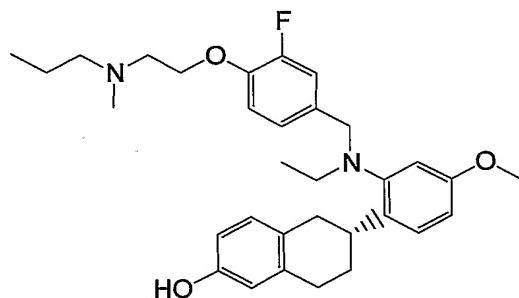
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - エチル - N - メチルアセトアミド 7.9 mg から、上記実施例 404 の合成法

に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を1.0mg得た。

ESI-Mass; 507 [M⁺+H]

実施例648

- 5 (R)-6-{2-[エチル{3-フルオロ-4-[2-(メチルプロピルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



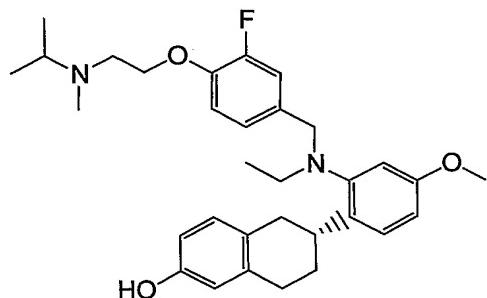
- 10 ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5mg と、2-クロロ-N-メチル-N-プロピルアセトアミド 8.7mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 2.5mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

15

実施例649

- (R)-6-{2-[エチル{3-フルオロ-4-[2-(イソプロピルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

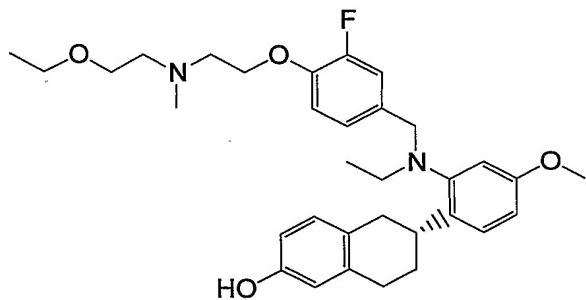


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド 8.7 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.0 mg 得た。

ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

実施例 650

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - { 2 - { (2 - エトキシエチル) メチルアミノ } エトキシ } - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



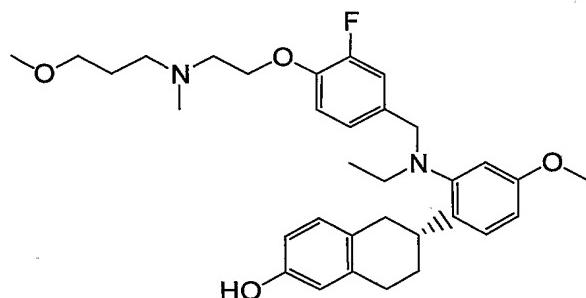
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - (2 - エトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.0

m g 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 6 5 1

5 (R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - [(3 - メトキシプロピル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

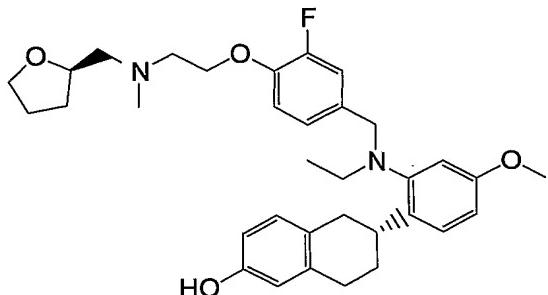


ビバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 m g と、2 - クロロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチルアセトアミド 1.0 m g から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.8 m g 得た。

15 ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 6 5 2

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - {メチル [(S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

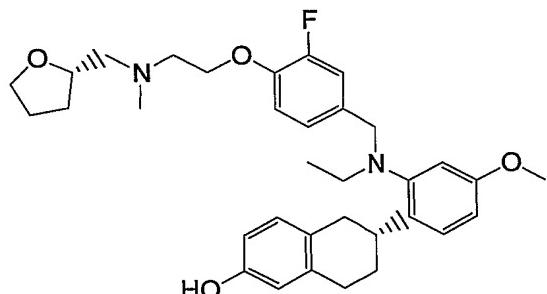


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - [(S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 3.4 mg 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]⁺

10 実施例 653

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - {メチル [テトラヒドロフラン - (2R) - イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



15

ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メ

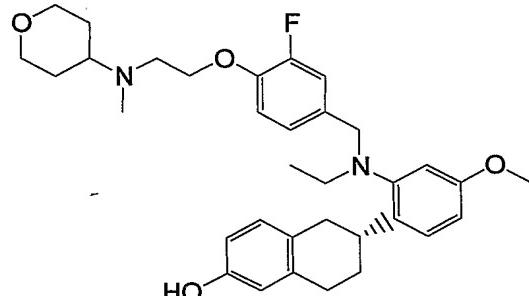
チルーN- [(R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アセトアミド 1
1 m g から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製
して、標題化合物を 3.2 m g 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

5

実施例 654

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - [メチル (テトラ
ヒドロピラン-4-イル) アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メ
トキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2 - オール



10

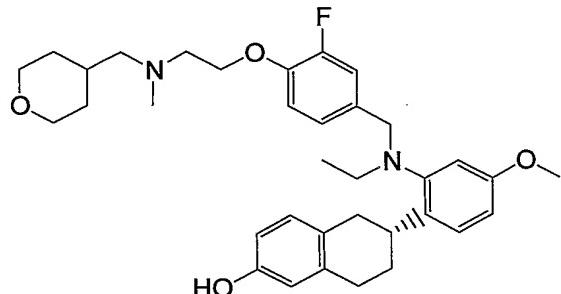
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキ
シベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テト
ラヒドロナフタレン-2 - イル エステル 1.5 m g と、2 - クロロ - N - メ
チル - N - (テトラヒドロピラン-4-イル) アセトアミド 1.1 m g から、
15 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化
合物を 3.8 m g 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 655

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - [メチル (テトラ
ヒドロピラン-4-イルメチル) アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} -
4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2 -

オール



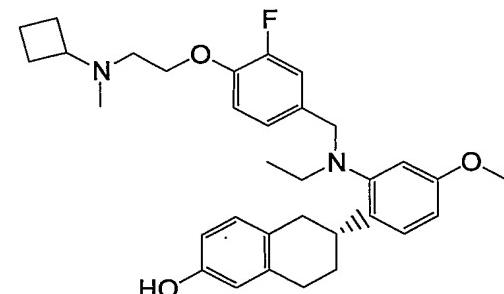
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) アセトアミド 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 9.5 mg 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

10

実施例 656

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (シクロブチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



15

ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - シ

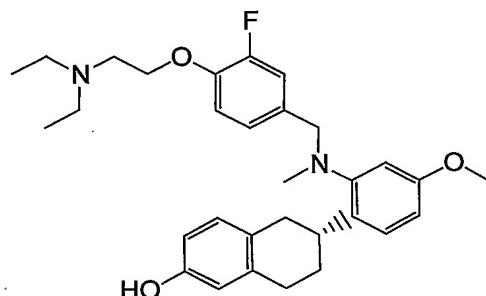
クロブチル-N-メチルアセトアミド9. 4 m g から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を7. 2 m g 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

5

実施例657

(R)-6-{2-{[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]メチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



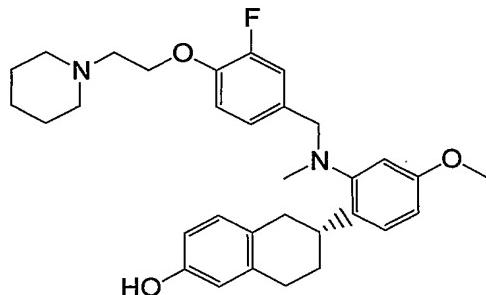
10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)メチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル20 m g と、2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド12 m g から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を9. 5 m g 得た。

ESI-Mass; 507 [M⁺+H]

実施例658

(R)-6-{2-{[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]メチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

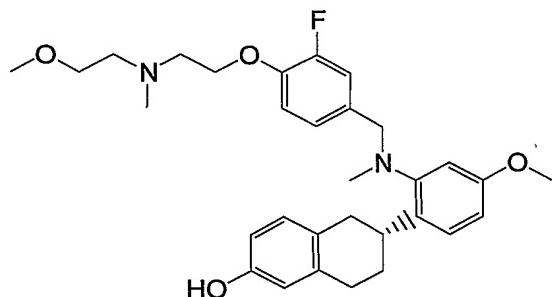


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、 2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 13 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 8.8 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 659

10 (R) - 6 - { 2 - { { 3 - フルオロ - 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ } ベンジル } メチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



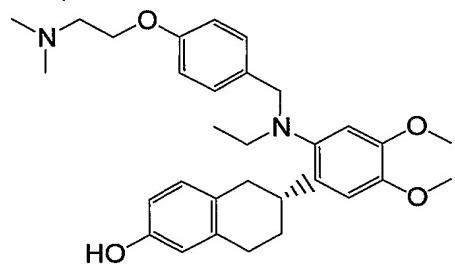
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) メチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、 2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 13 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 9.5

m g 得た。

ESI-Mass; 523 [M⁺+H]

実施例 6 6 0

- 5 (R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



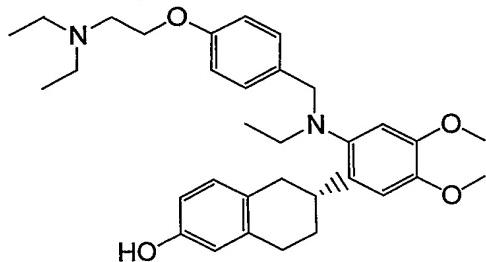
- 10 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセトアミド 6.6 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5.3 mg 得た。

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

15

実施例 6 6 1

- (R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

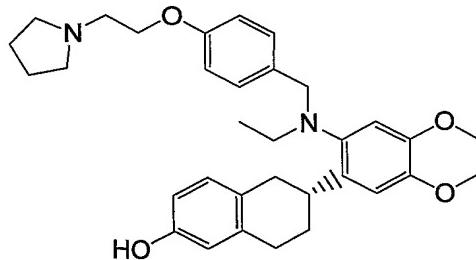


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド 8.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.2 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 662

(R) - 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

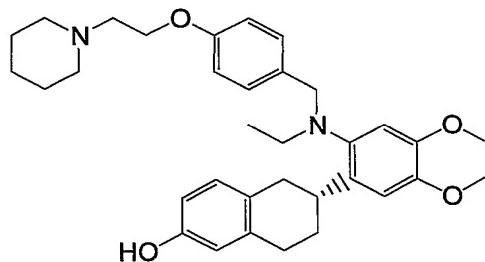


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 8.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.8 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 6 6 3

(R) - 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)
 5 ベンジル] アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テ
 トライドロナフタレン - 2 - オール

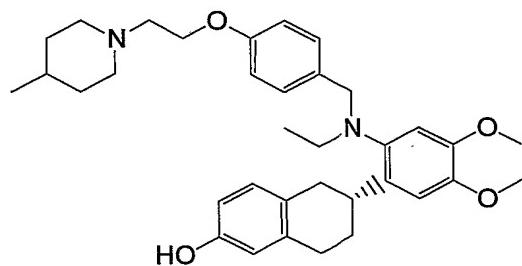


ビバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
 アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトライドロ
 10 ナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン
 - 1 - イルエタノン 8.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合
 成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.8 mg 得た。

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

15 実施例 6 6 4

(R) - 6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イ
 ル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5,
 6, 7, 8 - テトライドロナフタレン - 2 - オール

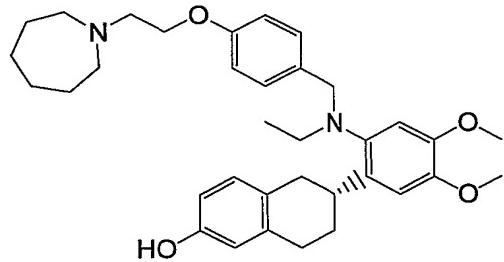


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-1-(4-メチ
5 ルピペリジン-1-イル) エタノン 9. 5 mg から、上記実施例 404 の合
成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 559 [M⁺+H]

実施例 665

10 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル]
エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロナフタレン-2-オール

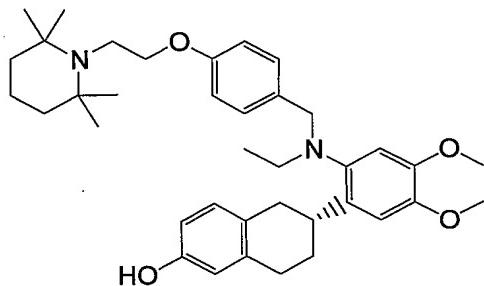


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、1-アゼパン-1-イル-2
-クロロエタノン 9. 5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成
し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7. 5 mg 得た。

ESI-Mass; 559 [M⁺+H]

実施例 6 6 6

(R) - 6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル
5 ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキ
シフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



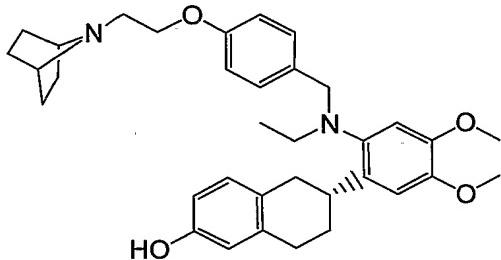
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンジル)
アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
10 ナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、2 - ブロモ - 1 - (2, 2,
6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン 1.4 mg から、上記
実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物
を 1. 0 mg 得た。

ESI-Mass; 601 [M⁺+H]

15

実施例 6 6 7

(R) - 6 - {2 - {{4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ
- 7 - イル) エトキシ] ベンジル} エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフ
エニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

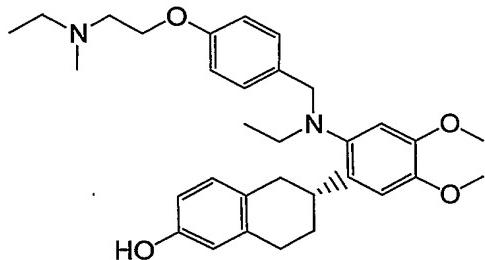


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-7-イル)-2-ブロモエタノン 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8. 3 mg 得た。

ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

10 実施例 668

(R) - 6 - {2 - {エチル {4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



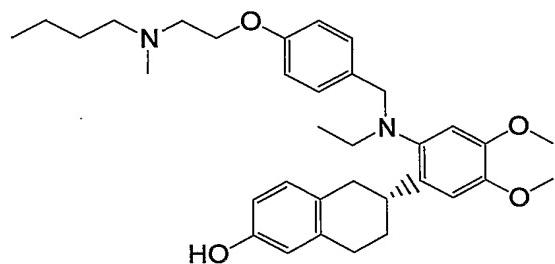
15 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-エチル-N-メチルアセトアミド 7.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて

合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を3.0mg得た。

ESI-Mass: 519 [M⁺+H]

実施例 669

- 5 (R)-6-{2-{{4-[2-(ブチルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



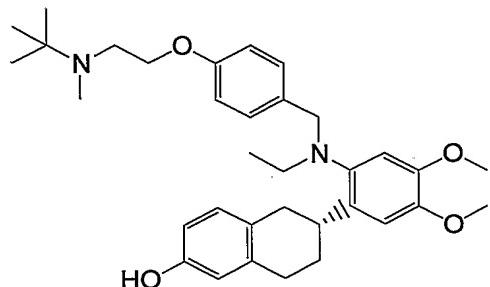
- 10 ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6mg と、N-ブチル-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 8.9mg から、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を6.6mg得た。

ESI-Mass: 547 [M⁺+H]

15

実施例 670

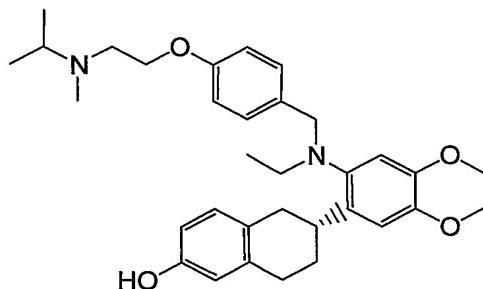
- (R)-6-{2-{{4-[2-(tert-butylmethylamino)ethoxy]benzyl}ethylamino}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、N-tert-ブチル-2-
5 クロロ-N-メチルアセトアミド 8. 9 mg から、上記実施例 404 の合成
法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8. 6 mg 得た。
ESI-Mass; 547 [M⁺+H]

実施例 671

10 (R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) エ
トキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7,
8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

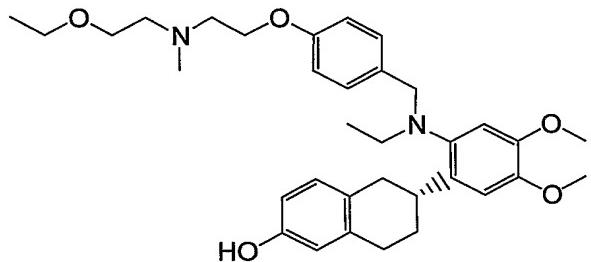


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-イソプロピ
ル-N-メチルアセトアミド 8. 1 mg から、上記実施例 404 の合成法に
準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5. 7 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 6 7 2

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - { 2 - [(2 - エトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ } ベンジル } エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

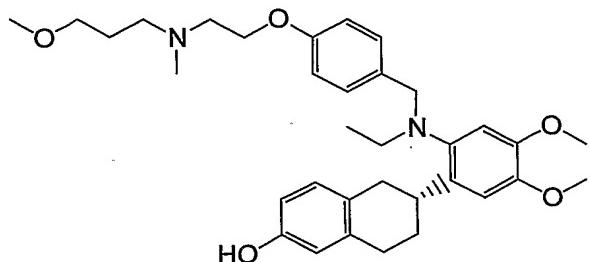


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、2 - クロロ - N - (2 - エトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 9.8 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.3 mg 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 6 7 3

(R) - 6 - { 2 - { エチル { 4 - { 2 - [(3 - メトキシプロピル) メチルアミノ] エトキシ } ベンジル } アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

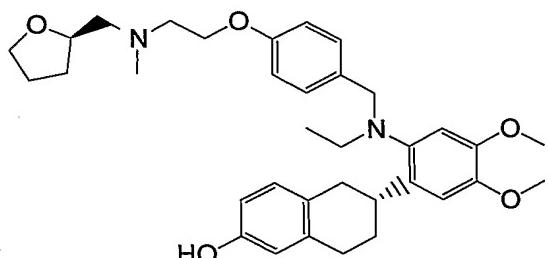


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルアセトアミド 9.8 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

10 実施例 6 7 4

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 4 - { 2 - {メチル [(S) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-

— [(S) —テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アセトアミド 1.0 m g から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.8 m g 得た。

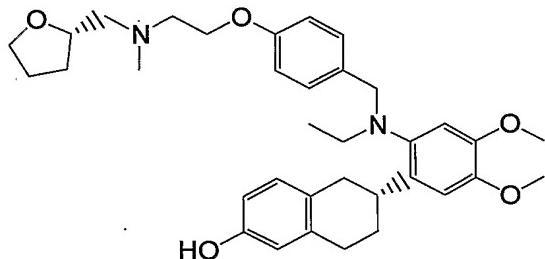
ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

5

実施例 675

(R) —6— {2—{エチル {4—{2—{メチル [(R) —テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} —4, 5—ジメトキシフェニル} —5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン-2-オール

10



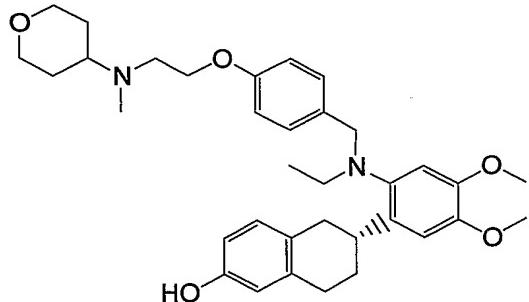
ピバリン酸 (R) —6— {2—[エチル (4—ヒドロキシベンゾイル) アミノ] —4, 5—ジメトキシフェニル} —5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6 m g と、2—クロロ-N—メチル-N—[(R) —テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アセトアミド 1.0 m g から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.6 m g 得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

20 実施例 676

(R) —6— {2—{エチル {4—{2—[メチル (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} —4, 5—ジメトキシフ

エニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



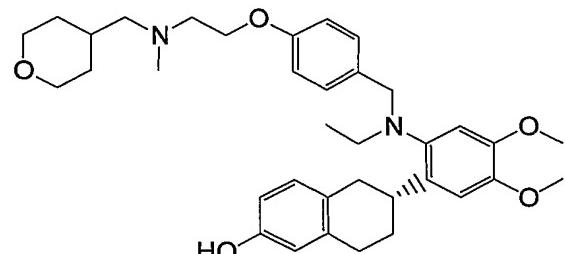
ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロ
5 ナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-
-(テトラヒドロピラン-4-イル)アセトアミド 1.0 mg から、上記実施
例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.
1 mg 得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

10

実施例 677

(R)-6-{2-[エチル{4-[2-[メチル(テトラヒドロピラン-
4-イルメチル)アミノ]エトキシ}ベンジル}アミノ]-4,5-ジメト
キシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)
アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-

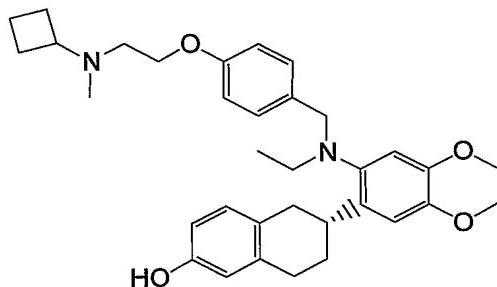
— (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) アセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.2 mg 得た。

ESI-Mass; 589 [M⁺+H]

5

実施例 678

(R)-6-{2-{{4-[2-(シクロブチルメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.6 mg と、2-クロロ-N-シクロブチル-N-メチルアセトアミド 8.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.6 mg 得た。

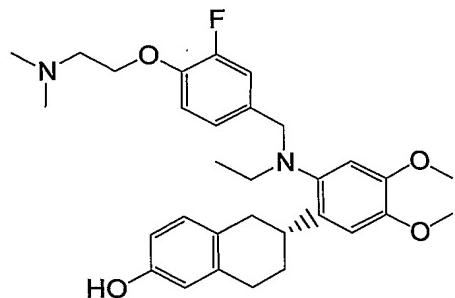
15

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

実施例 679

(R)-6-{2-{{[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

20

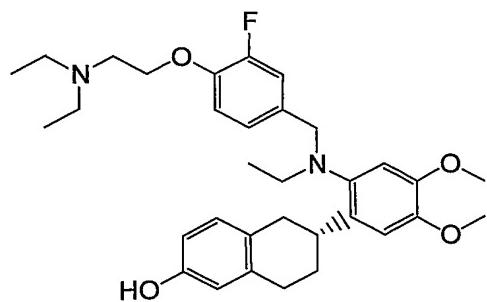


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-
5 N, N-ジメチルアセトアミド 6. 6 mg から、上記実施例 404 の合成法
に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 4 mg 得た。

ESI-Mass; 523 [M⁺+H]

実施例 680

10 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2-ジエチルアミノエトキシ) - 3-フルオロ
ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7,
8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

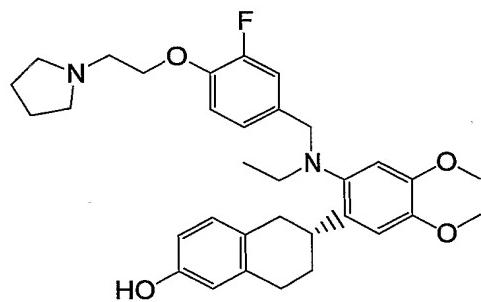


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-
N, N-ジエチルアセトアミド 8. 1 mg から、上記実施例 404 の合成法
に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6. 8 mg 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 6 8 1

5 (R) - 6 - {2 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5,
 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

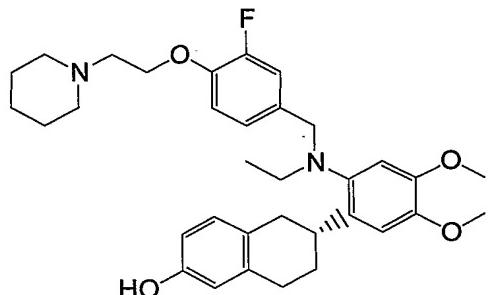


10 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 8.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.2 mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

15 実施例 6 8 2

(R) - 6 - {2 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5,
 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

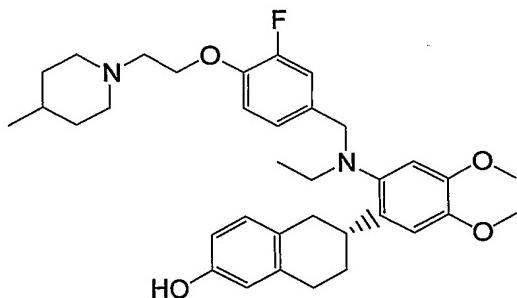


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロー-
5 1-ピペリジン-1-イルエタノン 8. 8 mg から、上記実施例 404 の合
成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 8 mg 得た。

ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 683

10 (R) - 6 - { 2 - {エチル { 3-フルオロ-4 - [2 - (4-メチルピペ
リジン-1-イル) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフ
ェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



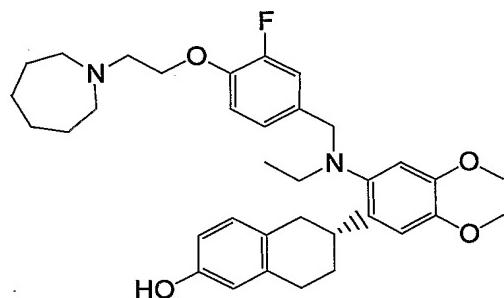
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキ
シベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロー-
1- (4-メチルピペリジン-1-イル) エタノン 9. 5 mg から、上記実
施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を

5. 9 m g 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

実施例 6 8 4

5 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



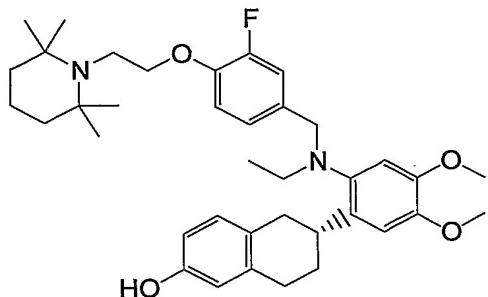
10 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 m g と、 1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 9.5 m g から、 上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、 標題化合物を 5.6 m g 得た。

ESI-Mass; 577 [M⁺+H]

15

実施例 6 8 5

(R) - 6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

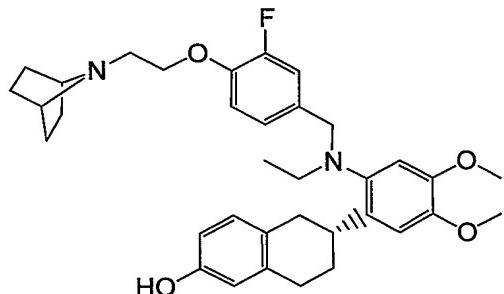


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
- テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-ブロモ-
5 1 - (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル) エタノン 1.4
mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製し
て、標題化合物を 3. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 619 [M⁺+H]

10 実施例 686

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-7-イル) エトキシ] - 3-フルオロベンジル} エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、1 - (7-ア

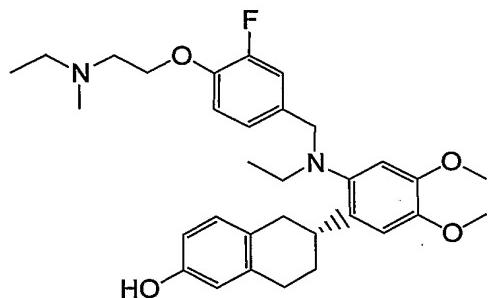
ザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-7-イル) -2-ブロモエタノン 1.2 m
g から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、
標題化合物を 7. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 575 [M⁺+H]

5

実施例 687

(R)-6-{2-[エチル{4-[2-(エチルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}アミノ]-4, 5-ジメトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



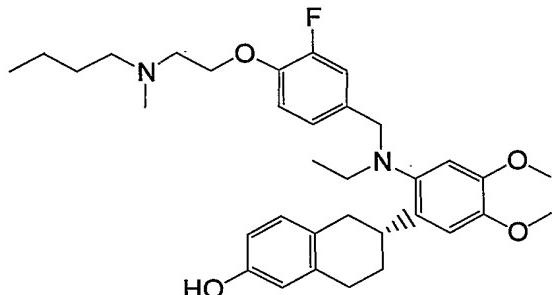
10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4, 5-ジメトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-N-エチル-N-メチルアセトアミド 7. 4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

実施例 688

(R)-6-{2-{{4-[2-(ブチルメチルアミノ)エトキシ]-3-フルオロベンジル}エチルアミノ}-4, 5-ジメトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

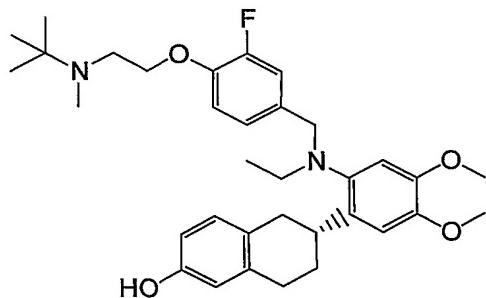


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、N-ブチル-5-クロロ-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 8. 9 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 565 [M⁺+H]

10 実施例 689

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (t e r t - ブチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、N-tert - ブチル-2-クロロ-2-クロロ-N-メチルアセトアミド 8. 9 mg から、上記実施

800

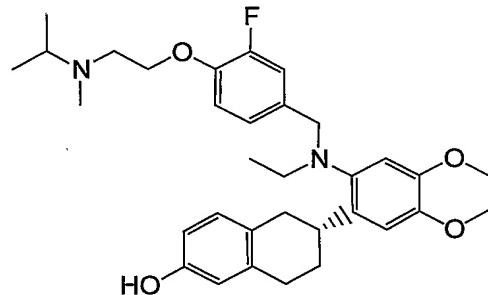
例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.

9 mg 得た。

ESI-Mass; 565 [M⁺+H]

5 実施例 690

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) エトキシ] ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

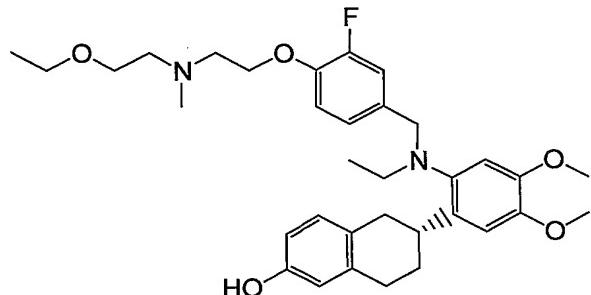


10 ピバリニン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド 8.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.4 mg 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 691

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - { 2 - [(2 - エトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} - 3 - フルオロベンジル} エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

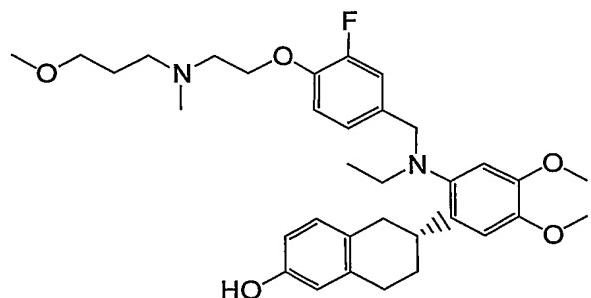


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
- テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-
5 N- (2-エトキシエチル) -N-メチルアセトアミド 9.8 mg から、上
記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合
物を 1.9 mg 得た。

ESI-Mass; 581 [M⁺+H]

10 実施例 692

(R) - 6 - { 2 - {エチル { 3 -フルオロ-4 - { 2 - [(3 -メトキシプロピル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



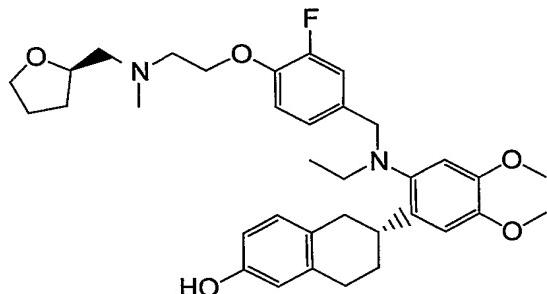
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-N- (3-メトキシプロピル) -N-メチルアセトアミド 9.8 mg から、

上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 4 mg 得た。

ESI-Mass; 581 [M⁺+H]

5 実施例 6 9 3

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - {メチル [(S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



10

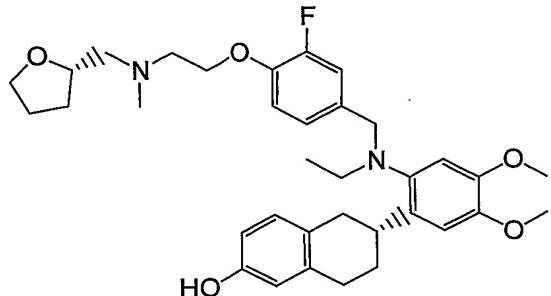
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、2 - クロロ - N - メチル - N - [(S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 593 [M⁺+H]

実施例 6 9 4

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - {メチル [(R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アミノ} エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ

タレン-2-オール



ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8

5 テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-[(R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]アセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.5 mg 得た。

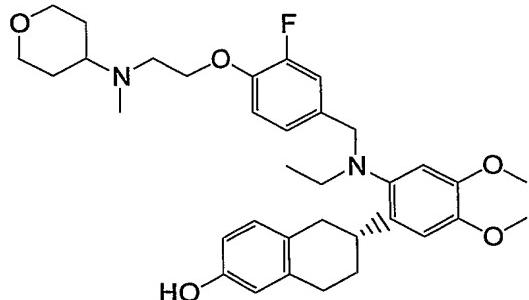
ESI-Mass: 593 [M⁺+H]

10

実施例 695

(R) - 6 - {2 - {エチル {3 - フルオロ - 4 - {2 - [メチル (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-

15 オール



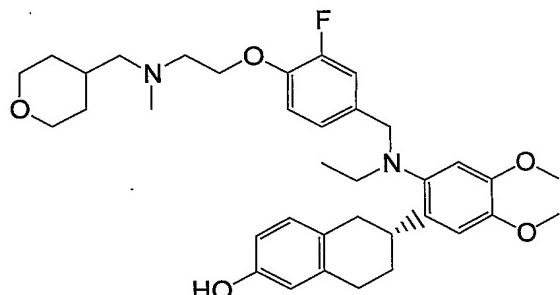
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8

—テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アセトアミド 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.1 mg 得た。

5 EST-Mass; 593 [M⁺+H]⁺

実施例 696

(R) - 6 - { 2 - { エチル { 3 - フルオロ - 4 - { 2 - [メチル (テトラ
ヒドロピラン - 4 - イルメチル) アミノ] エトキシ } ベンジル } アミノ } -
10 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - オール



ピバリン酸 (R) -6- {2-[エチル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4,5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

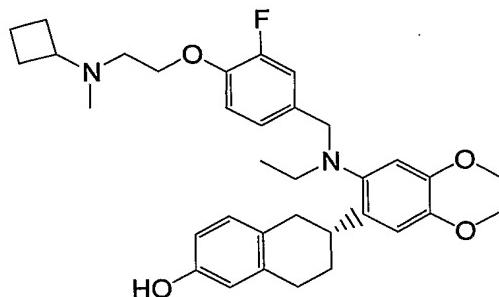
ESI-Mass: 607 [M⁺+H]

20

実施例 6 9 7

(R) -6- {2- {{4- [2- (シクロブチルメチルアミノ) エトキシ]

－3－フルオロベンジル} エチルアミノ}－4, 5－ジメトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－オール

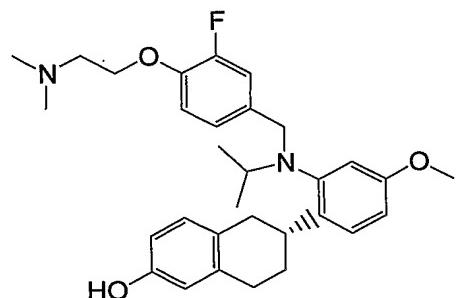


ピバリン酸 (R)－6－{2－[エチル(3－フルオロー4－ヒドロキシベンゾイル)アミノ]－4, 5－ジメトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル 1.5 mg と、2－クロロ－N－シクロブチル－N－メチルアセトアミド 8.8 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.8 mg 得た。

10 ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 698

(R)－6－{2－{[4－(2－ジメチルアミノエトキシ)－3－フルオロベンジル]イソプロピルアミノ}－4－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－オール



ピバリン酸 (R)－6－{2－[(3－フルオロー4－ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]－4－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－

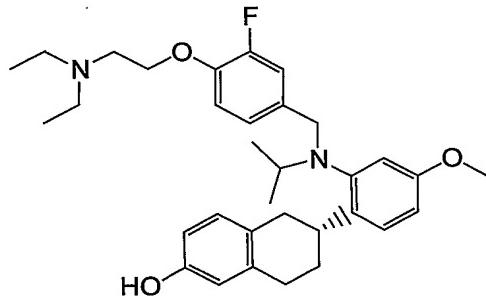
テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル21mgと、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド9.4mgから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を10mg得た。

ESI-Mass; 507 [M⁺+H]

5

実施例699

(R)-6-{2-{{[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



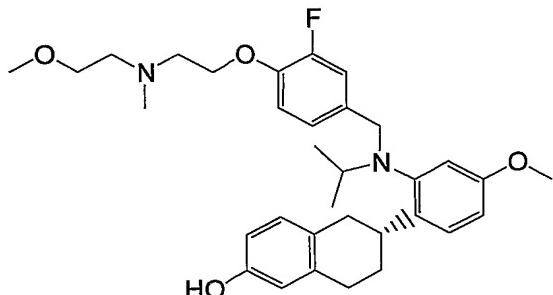
10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル21mgと、2-クロロ-N,N-ジエチルアセトアミド12mgから、上記実施例404の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を8.1mg得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例700

(R)-6-{2-{{[3-フルオロ-4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル]イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

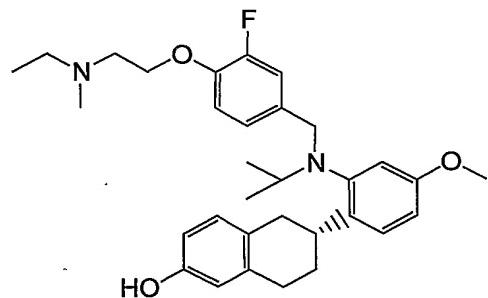


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.1 mg と、2-クロロ-N
5 - (2-メトキシエチル) - N-メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実
施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を
7. 2 mg 得た。

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

10 実施例 701

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロベンジル} イソプロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5,
6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール



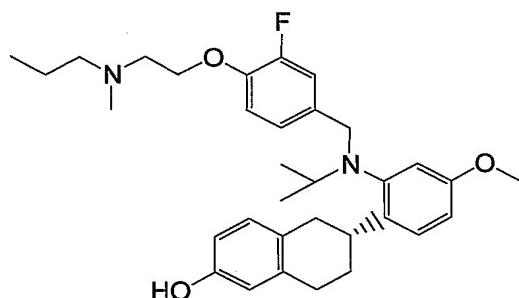
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N
-エチル-N-メチルアセトアミド 9.5 mg から、上記実施例 404 の合

成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 8.5 mg 得た。

ESI-Mass: 521 [M⁺+H]

実施例 70.2

5 (R)-6-{2-{{3-フルオロ-4-[2-(メチルプロピルアミノ)エトキシ]ベンジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



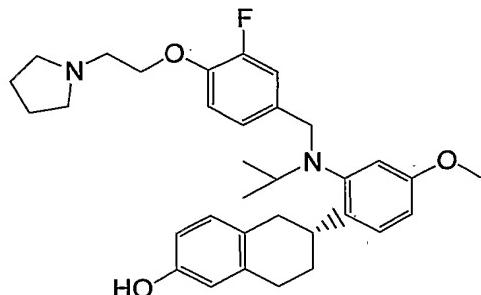
10 ピバリン酸 (R)-6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、2-クロロ-N-メチル-N-プロピルアセトアミド 1.1 mg から、上記実施例 40.4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.4 mg 得た。

ESI-Mass: 535 [M⁺+H]

15

実施例 70.3

(R)-6-{2-{{[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル}イソプロピルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

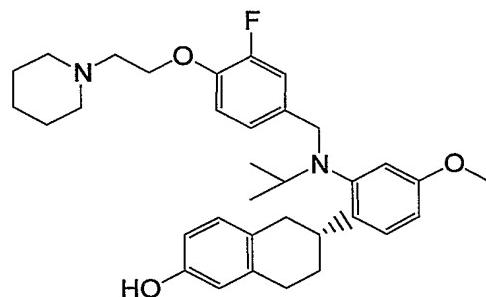


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3 - フルオロー 4 - ヒドロキシベンゾイル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - 1
5 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法
に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.5 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 704

10 (R) - 6 - { 2 - {[3 - フルオロー 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエト
キシ) ベンジル] イソプロピルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6,
7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

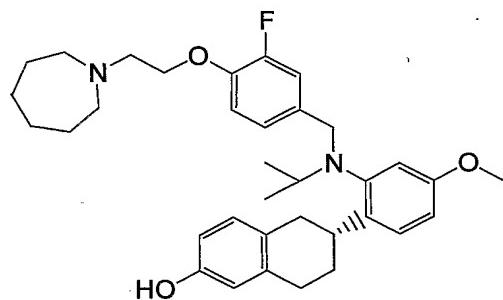


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3 - フルオロー 4 - ヒドロキシベンゾ
イル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、2 - クロロ - 1
- ピペリジン - 1 - イルエタノン 1.1 mg から、上記実施例 404 の合成法
に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.2 mg 得た。

ESI-Mass; 547 [M⁺+H]⁺

実施例 705

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

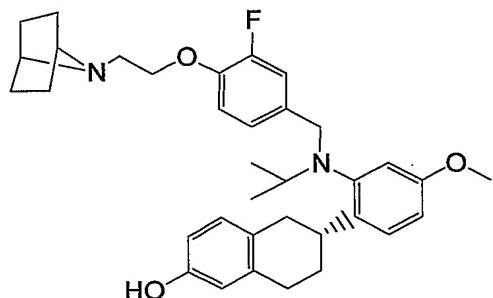


ビバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) イソプロピルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、 1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.2 mg から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC-MS で精製して、 標題化合物を 5.0 mg 得た。

ESI-Mass; 561 [M⁺+H]⁺

15 実施例 706

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 7 - イル) - エトキシ] - 3 - フルオロベンジル } イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

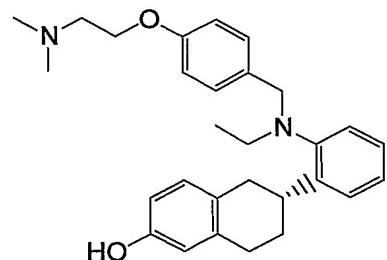


ピバリン酸 (R)-6-{2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)-2-ブロモエタノン 1.5 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.3 mg 得た。

ESI-Mass; 559 [M⁺+H]

10 実施例 707

(R)-6-{2-{[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]エチルアミノ}フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



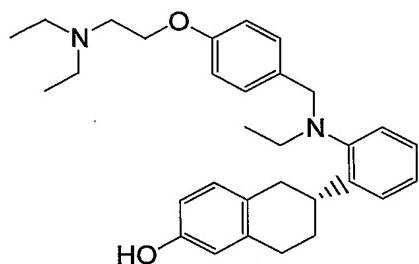
15 ピバリン酸 (R)-6-{2-[(エチル(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.8 mg と、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド 9.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、

標題化合物を 6. 0 m g 得た。

ESI-Mass; 445 [M⁺+H]

実施例 708

5 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] エチ
ルアミノ } フェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オ
ール



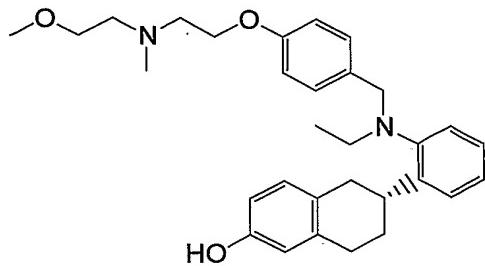
10 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)
アミノ] フェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル
エステル 1.8 m g と、 2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド 1.2 m g
から、 上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、
標題化合物を 9. 8 m g 得た。

ESI-Mass; 473 [M⁺+H]

15

実施例 709

(R) - 6 - { 2 - { エチル { 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルア
ミノ] エトキシ } ベンジル } アミノ } フェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - オール

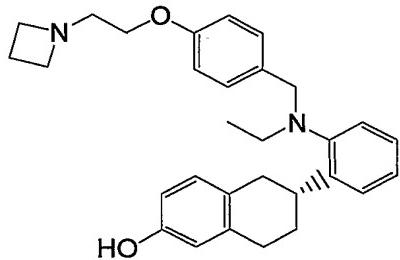


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルエステル 1.8 mg と、2 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド 1.3 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.0 mg 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 710

10 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

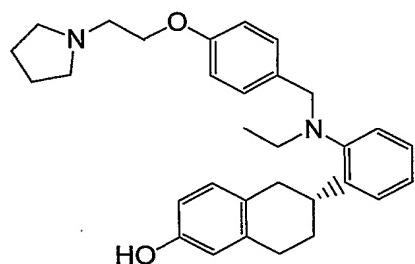


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルエステル 1.8 mg と、1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.0 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 4.1 mg 得た。

ESI-Mass; 457 [M⁺+H]

実施例 7 1 1

(R) - 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ)ベンジル] アミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

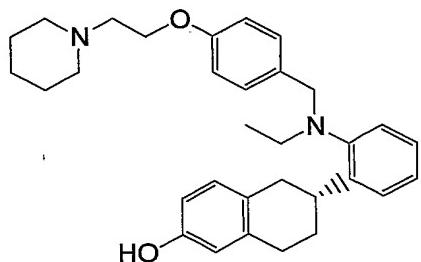


ビバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エチル (4 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルエステル 1.8 mg と、2 - クロロ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエタノン 1.1 mg から、上記実施例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 8.5 mg 得た。

ESI-Mass; 471 [M⁺+H]

15 実施例 7 1 2

(R) - 6 - {2 - {エチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)ベンジル] アミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

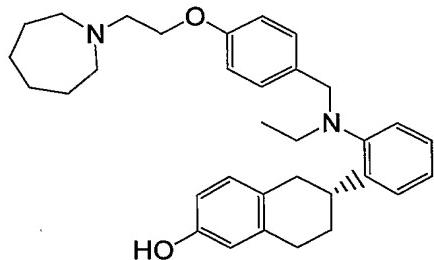


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルエステル 1.8 mg と、2 - クロロ - 1 - ピペリジン - 1 - イルエタノン 1.2 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.7 mg 得た。

ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

実施例 713

10 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

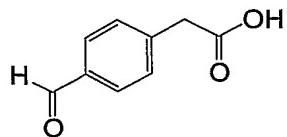


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルエステル 1.8 mg と、1 - アゼパン - 1 - イル - 2 - クロロエタノン 1.4 mg から、上記実施例 404 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.8 mg 得た。

ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

製造例 170

(4-ホルミルフェニル) 酢酸

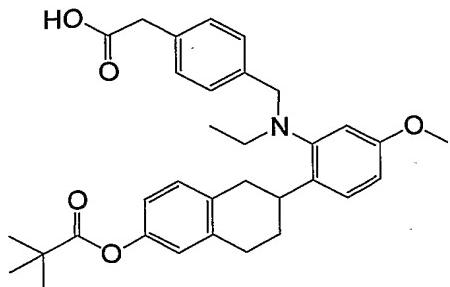


標題化合物は、*O*r*g.* *Sy nth.*, 1963, IV, 690を参考にして合成した。(4-ブロモメチルフェニル) 酢酸 6.0 g、ヘキサメチレンテトラミン 11.1 g を、エタノール 80 ml に懸濁し、100°Cで2時間攪拌した後、酢酸 20 ml、水 20 ml を順次加え、100°Cで1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲルろ過した後、溶媒を減圧留去して得た固体を、ヘキサン-ジエチルエーテル系で洗浄して、標題化合物を 2.0 g 得た。

¹⁵ ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) 3.71 (s, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.97 (s, 1H), 12.47 (brs, 1H).

実施例 7 1 4

ピバリン酸 6- {2- [(4-カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

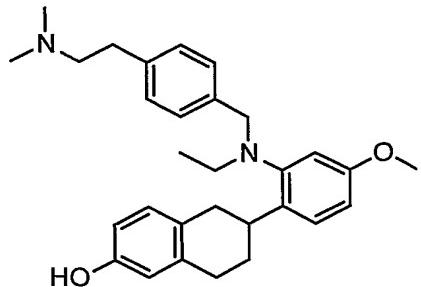


ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 70mg と、(4-ホルミルフェニル) 酢酸 150mg から、上記実施例 212 の合成法に準じて
5 合成し、標題化合物を 56mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.78-6.83 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 12.25 (brs, 1H).

実施例 715

6-{2-[{4-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール
15



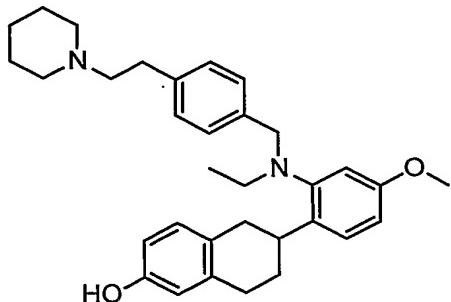
窒素雰囲気下、ピバリン酸 6-{2-[{(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

ナフタレンー 2-イル エステル 5.4 mg を、テトラヒドロフラン 1.5 mL に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、塩化オキサリル 0.027 mL を順次加え、室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去して、
 ピバリン酸 6-{2-[(4-クロロカルボニルメチルベンジル) エチルア
 ミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレ
 ン-2-イル エステルを 7.4 mg 得た。この化合物 3.7 mg、ジメチルア
 ミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) 0.08 mL を、テトラヒドロフ
 ラン 0.7 mL に溶解し、室温で 45 分間攪拌した。窒素雰囲気下、水素化
 リチウムアルミニウム 7.6 mg をテトラヒドロフラン 2 mL に懸濁し、氷冷
 下で塩化アルミニウム 2.67 mg を加え、室温で 1 時間攪拌して得た懸濁液
 のうち 0.5 mL を反応液に滴下し、室温で 2 時間攪拌した。テトラヒドロ
 フラン、濃アンモニア水を順次加えてセライトろ過し、窒素気流下で濃縮し
 て得た残渣を N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、LC-MS で精製し
 て、標題化合物を 7.1 mg 得た。

ESI-Mass; 459 [M⁺+H]

実施例 716

6-{2-[エチル-[4-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ベンジル]
 アミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
 レン-2-オール



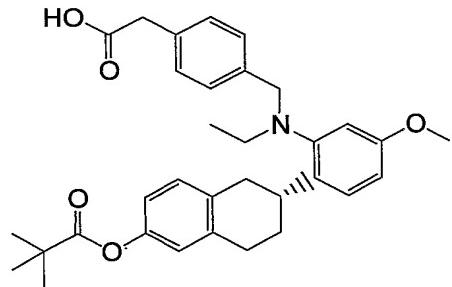
ピバリン酸 6-{2-[(4-カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ]}

－4－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル 2.7 mg と、ピペリジン 1.4 mg から、上記実施例 7.1.5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.6 mg 得た。

5 ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

実施例 7.1.7

ピバリン酸 (R)－6－{2－[(4－カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]－4－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル

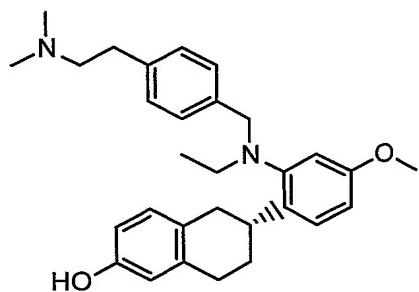


ピバリン酸 (R)－6－(2－エチルアミノ－4－メトキシフェニル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル 2.96 mg と、(4－ホルミルフェニル)酢酸 6.30 mg から、上記実施例 2.1.2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.79 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.55–1.64 (m, 1H), 1.65–1.79 (m, 1H), 2.59–2.73 (m, 2H), 2.80–2.92 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.52–3.62 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.78–6.83 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 12.25 (brs, 1H).

実施例 7.1.8

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンジル] エチル
アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - オール

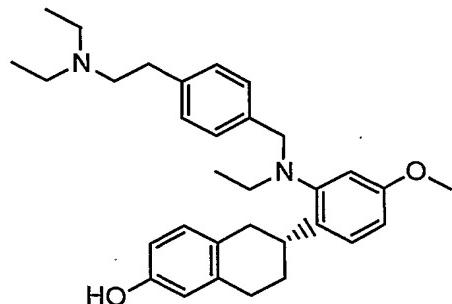


5 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ
ルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ジメチルアミン (2.0 M テトラ
ヒドロフラン溶液) 0.07 ml から、上記実施例 715 の合成法に準じて
合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

10 ESI-Mass; 459 [M⁺+H]

実施例 719

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジエチルアミノエチル) ベンジル] エチル
アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタ
15 レン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ
ルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ

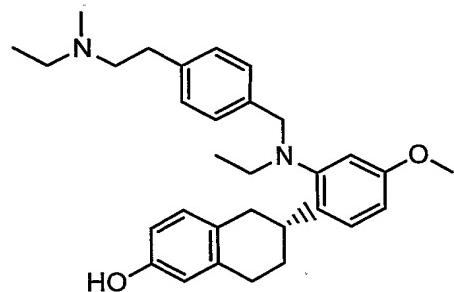
タレン-2-イル エステル19mgと、ジエチルアミン12mgから、上記実施例715の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を2.0mg得た。

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

5

実施例720

(R)-6-{2-[エチル-{4-[2-(エチルメチルアミノ)エチル]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[{(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル19mgと、エチルメチルアミン17mgから、上記実施例715の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を3.8mg得た。

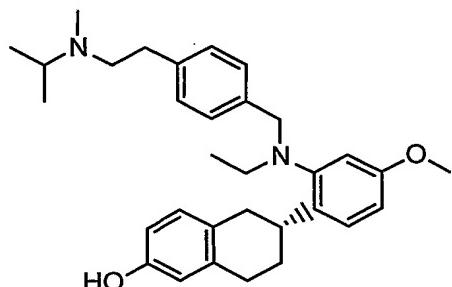
15

ESI-Mass; 473 [M⁺+H]

実施例721

(R)-6-{2-[エチル-{4-[2-(イソプロピルメチルアミノ)エチル]ベンジル}アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

20

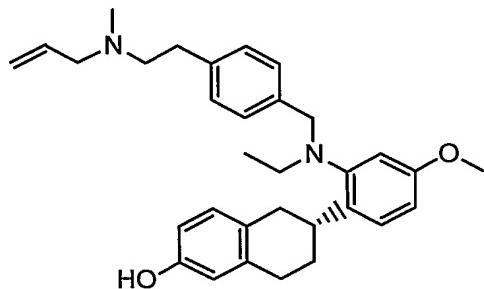


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、イソプロピルメチルアミン 1.3 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 3.8 mg 得た。

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 722

10 (R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (アリルメチルアミノ) エチル] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

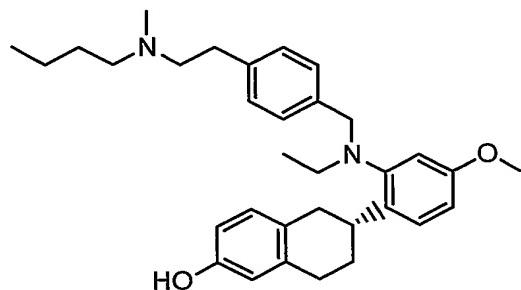


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、アリルメチルアミン 1.3 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 2.7 mg 得た。

ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

実施例 7 2 3

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (ブチルメチルアミノ) エチル] ベンジル }
 5 エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール

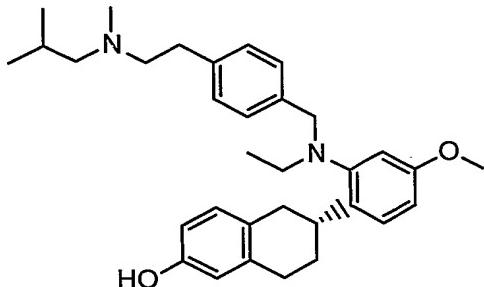


ビバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ブチルメチルアミン 2.2 mg から、
 10 上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.2 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

15 実施例 7 2 4

(R) - 6 - { 2 - { エチル - { 4 - [2 - (イソブチルメチルアミノ) エチル] ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

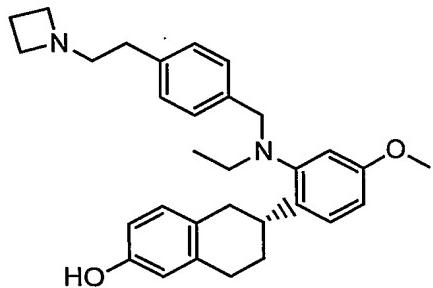


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、イソブチルメチルアミン 1.8 mg
5 から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.8 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 725

10 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イルエチル) ベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

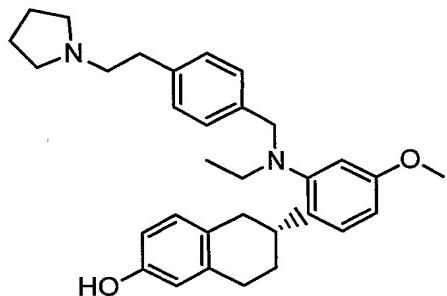


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、アゼチジン 1.0 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.4 mg 得た。

ESI-Mass; 471 [M⁺+H]

実施例 726

(R) - 6 - {2 - {エチル - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)ベンジル]アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

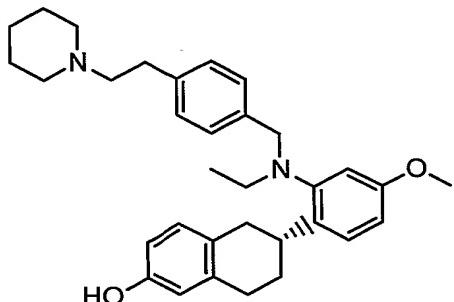


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ピロリジン 1.2 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.0 mg 得た。

ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

15 実施例 727

(R) - 6 - {2 - {エチル - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)ベンジル]アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

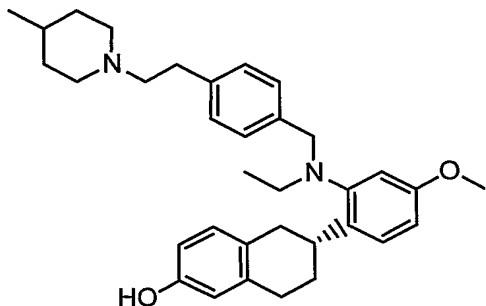


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ピペリジン 2.0 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1. 9 mg 得た。

ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

実施例 728

10 (R) - 6 - { 2 - { エチル - { 4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エチル] ベンジル } アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

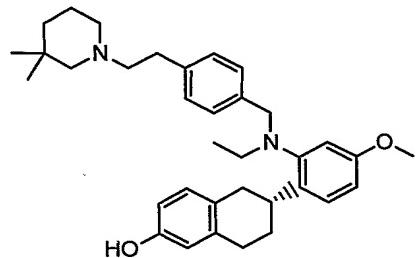


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、4 - メチルピペリジン 1.7 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

実施例 7 2 9

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)
5 エチル] ベンジル } エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

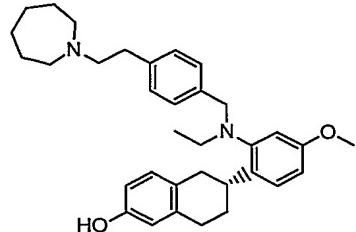


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ
ルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ
10 タレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、 3 , 3 - ジメチルピペリジン 2.0
mg から、 上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、 LC-MS で精製し
て、 標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

15 実施例 7 3 0

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) ベンジル] エ
チルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - オール

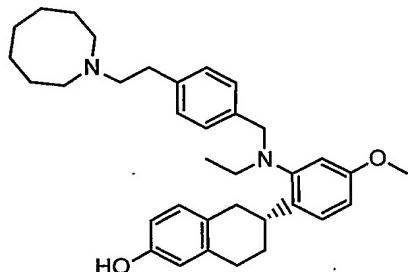


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ヘキサメチレンイミン 1.7 mg から、上記実施例 7-1-5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

実施例 7-3-1

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカントニルエチル) ベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



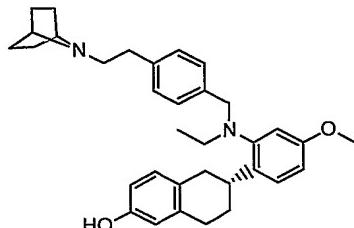
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ヘプタメチレンイミン 2.5 mg から、上記実施例 7-1-5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.9 mg 得た。

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

20 実施例 7-3-2

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 7 - イル) エチル] ベンジル} エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル}

— 5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン-2-オール

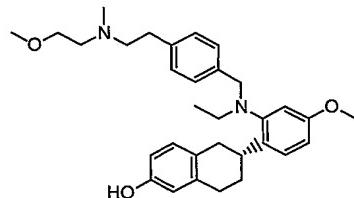


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 2.0 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.1 mg 得た。

ESI-Mass; 511 [M⁺+H]

10 実施例 733

(R) - 6 - { 2 - {エチル - { 4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エチル} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール

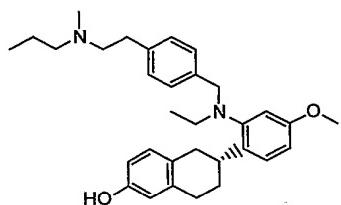


15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、(2 - メトキシメチル) メチルアミン 1.5 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.8 mg 得た。

20 ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例 7 3 4

(R) - 6 - { 2 - {エチル - { 4 - [2 - (メチルプロピルアミノ) エチル] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

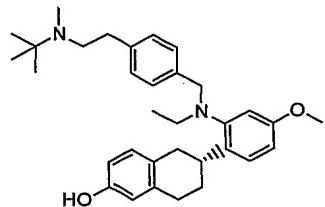


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.6 mg と、メチルプロピルアミン 1.3 mg から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 0.8 mg 得た。

ESI-Mass: 487 [M⁺+H]

実施例 7 3 5

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (tert-butylmethylamino)ethyl]benzyl}エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ

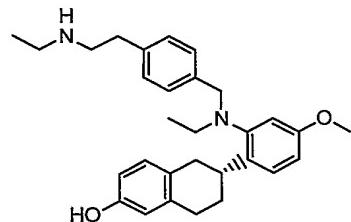
タレン-2-イル エステル16mgと、*t* _e *r* _t-ブチルメチルアミン14mgから、上記実施例715の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を4.8mg得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

5

実施例736

(R)-6-{2-[エチル-[4-(2-エチルアミノエチル)ベンジル]アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



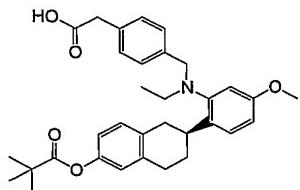
10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル16mgと、エチルアミン(2.0Mテトラヒドロフラン溶液)0.06mlから、上記実施例715の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を2.4mg得た。

ESI-Mass; 459 [M⁺+H]

実施例737

(S)-ピバリン酸 6-{2-[(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

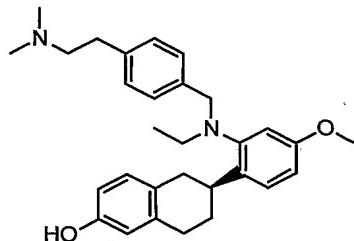


ピバリン酸 (S) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 5.9 mg
 と、(4 - ホルミルフェニル) 酢酸 1.26 mg から、上記実施例 212 の合成
 5 法に準じて合成し、標題化合物を 7.7 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.55-1.64
 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.48
 (s, 2H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H),
 6.78-6.83 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (d,
 10 1H), 12.25 (brs, 1H).

実施例 738

(S) - 6 - {2 - {[4 - (2 -ジメチルアミノエチル) ベンジル] エチル
 アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
 15 レン - 2 - オール

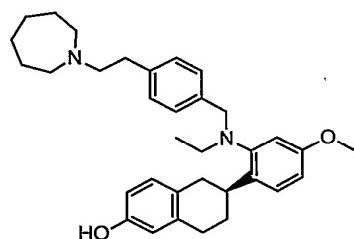


ピバリン酸 (S) - 6 - {2 - [(4 -カルボキシメチルベンジル) エチ
 ルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ
 タレン - 2 - イル エステル 3.8 mg と、ジメチルアミン (2.0 M テトラ
 20 ヒドロフラン溶液) 0.14 ml から、上記実施例 715 の合成法に準じて
 合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.3 mg 得た。

ESI-Mass; 459 [M⁺+H]

実施例 7 3 9

5 (S) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) ベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

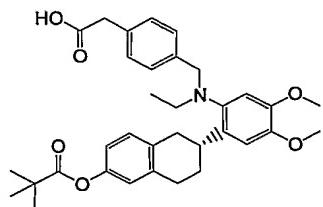


10 ピバリン酸 (S) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.8 mg と、ヘキサメチレンイミン 3.5 mg から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.3 mg 得た。

ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

15 実施例 7 4 0

ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 -ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル



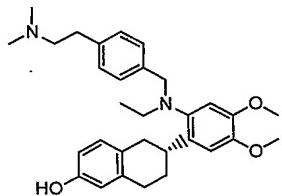
20 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 , 5 -ジメトキシフェニル) - 4 - メトキシフェニル - 2 - イル エステル

ニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.96 mg と、(4-ホルミルフェニル) 酢酸 3.60 mg から、上記実施例 2-1-2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.75 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.50-2.90 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (dd, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 12.26 (brs, 1H).

10 実施例 7-4-1

(R)-6-{2-[(4-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル]エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



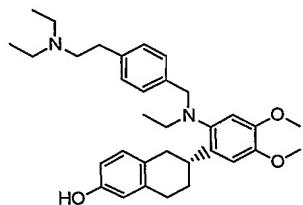
15 ピバリン酸 (R)-6-{2-[(4-カルボキシメチルベンジル]エチルアミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、ジメチルアミン (2.0M テトラヒドロフラン溶液) 0.07 ml から、上記実施例 7-1-5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.6 mg 得た。

20 ESI-Mass: 489 [M⁺+H]

実施例 7-4-2

(R)-6-{2-[(4-(2-ジエチルアミノエチル)ベンジル]エチル

アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-オール



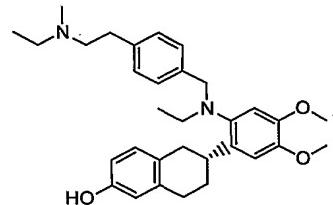
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4-カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、ジエチルアミン 1.2 mg から、上記実施例 7-1-5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 4 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

10

実施例 7-4-3

(R) - 6 - { 2 - {エチル- { 4 - [2 - (エチルメチルアミノ) エチル] ベンジル} アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

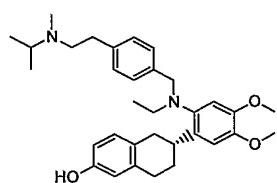
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4-カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、エチルメチルアミン 1.7 mg から、上記実施例 7-1-5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1. 2 mg 得た。

20

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例 7 4 4

(R) - 6 - { 2 - {エチル - { 4 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ)
5 エチル] ベンジル} アミノ} - 4 , 5 -ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 ,
8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -オール

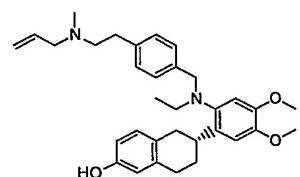


ビバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ
ルアミノ] - 4 , 5 -ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒド
10 ロナフタレン - 2 -イル エステル 1.9 mg と、イソプロピルメチルアミン
1.3 mg から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精
製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

15 実施例 7 4 5

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (アリルメチルアミノ) エチル] ベンジル }
エチルアミノ } - 4 , 5 -ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラ
ヒドロナフタレン - 2 -オール



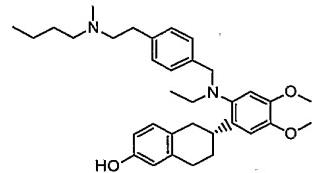
20 ビバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ
ルアミノ] - 4 , 5 -ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒド
ロナフタレン - 2 -イル エステル 1.9 mg と、アリルメチルアミン 1.3 m

g から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 1 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

5 実施例 7 4 6

(R) - 6 - {2 - {{4 - [2 - (ブチルメチルアミノ) エチル] ベンジル} エチルアミノ} - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン-2-オール



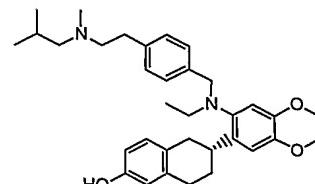
10 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 -カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、ブチルメチルアミン 2.2 mg から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 4 mg 得た。

15 ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 7 4 7

(R) - 6 - {2 - {エチル - {4 - [2 - (イソブチルメチルアミノ) エチル] ベンジル} アミノ} - 4, 5 -ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7,

20 8 -テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 -カルボキシメチルベンジル) エチ

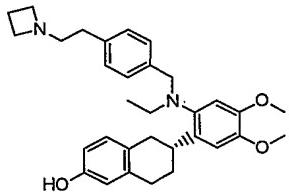
ルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、イソブチルメチルアミン 1.8 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.1 mg 得た。

5 ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 748

(R) - 6 - {2 - {[4 - (2-アゼチジン-1-イルエチル) ベンジル]エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラ

10 ヒドロナフタレン-2-オール



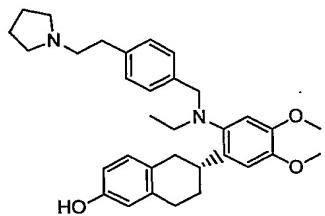
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4-カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、アゼチジン 1.0 mg から、

15 上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.3 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 749

20 (R) - 6 - {2 - {エチル- [4 - (2-ピロリジン-1-イルエチル) ベンジル] アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



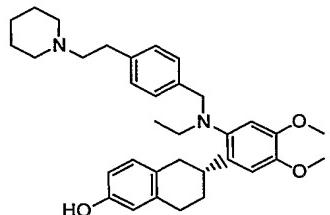
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ピロリジン 1.2 mg から、

5 上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.8 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 750

10 (R) - 6 - { 2 - { エチル - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) ベンジル] アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



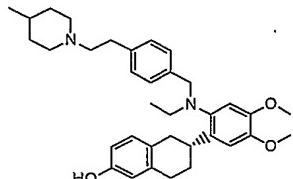
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、ピペリジン 2.0 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.5 mg 得た。

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 751

(R) - 6 - {2 - {エチル - {4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エチル] ベンジル} アミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

5

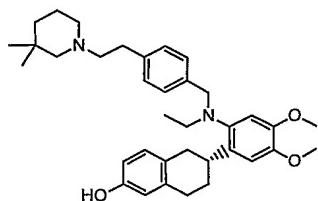


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、4 - メチルピペリジン 1.7 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3.3 mg 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

実施例 752

(R) - 6 - {2 - {{4 - [2 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エチル] ベンジル} エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



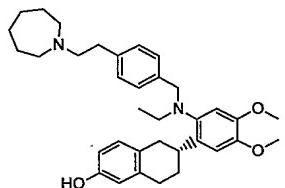
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、3, 3 - ジメチルピペリジン 2.0 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で

精製して、標題化合物を 4. 3 m g 得た。

ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

実施例 7 5·3

5 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



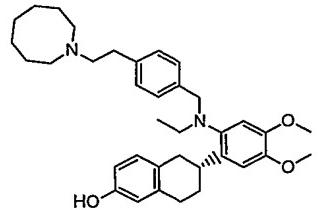
10 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 m g と、ヘキサメチレンイミン 1.7 m g から、上記実施例 7 1·5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 1 m g 得た。

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

15

実施例 7 5·4

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゾカソ - 1 - イルエチル) ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



20

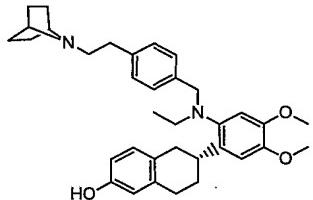
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ

ルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、ヘプタメチレンイミン 2.5 mg から、上記実施例 7.1.5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.9 mg 得た。

5 ESI-Mass; 557 [M⁺+H]

実施例 7.5.5

(R) - 6 - {2 - {{4 - [2 - (7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)エチル]ベンジル}エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

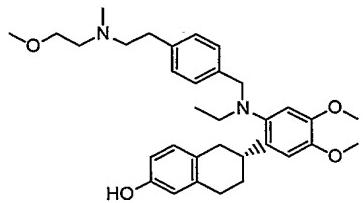


ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.9 mg と、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 2.0 mg から、上記実施例 7.1.5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 2.4 mg 得た。

ESI-Mass; 541 [M⁺+H]

実施例 7.5.6

(R) - 6 - {2 - {エチル- {4 - {2 - [(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エチル}ベンジル}アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

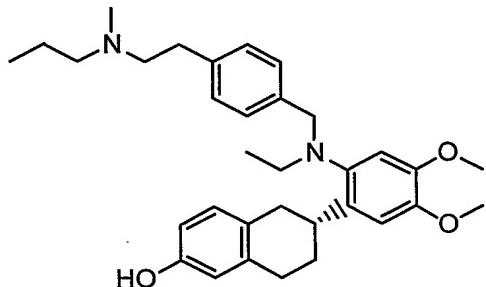


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.9 mg と、(2 - メトキシメチル) メチルアミン 1.5 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 3.8 mg 得た。

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

実施例 757

(R) - 6 - { 2 - {エチル - { 4 - [2 - (メチルプロピルアミノ) エチル] ベンジル} アミノ} - 4 , 5 - ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



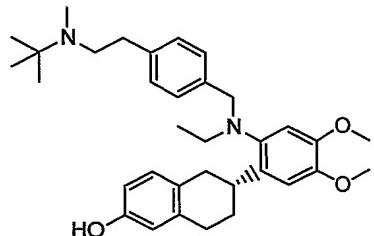
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、メチルプロピルアミン 1.3 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC - MS で精製して、標題化合物を 2.5 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

実施例 758

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (t e r t - ブチルメチルアミノ) エチル] ベンジル } エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,

5 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

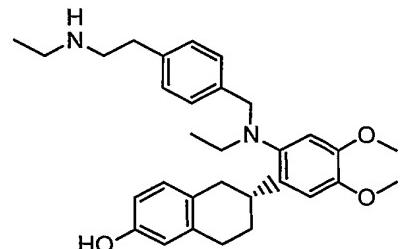


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.5 mg と、 t e r t - ブチルメチルアミン 1.4 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、 LC - MS で精製して、標題化合物を 4.9 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 759

15 (R) - 6 - { 2 - { エチル - [4 - (2 - エチルアミノエチル) ベンジル] アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド

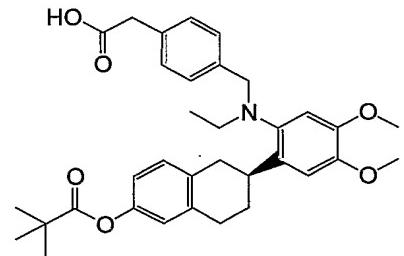
ロナフタレン-2-イル エステル 1.5 mg と、エチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) 0.06 ml から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.9 mg 得た。

ESI-Mass: 489 [M⁺+H]⁺

5

実施例 760

ピバリン酸 (S)-6-{2-[[(4-カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



10

ピバリン酸 (S)-6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 5.9 mg と、(4-ホルミルフェニル) 酢酸 7.2 mg から、上記実施例 212 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7.9 mg 得た。

15

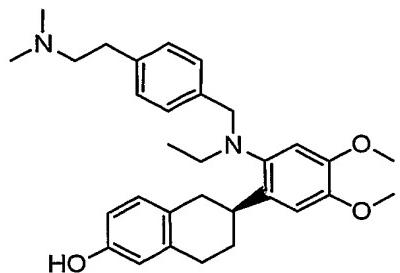
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.50-2.90 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (dd, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 12.26 (brs, 1H).

20

実施例 761

(S)-6-{2-[[4-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル]エチル

アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-オール



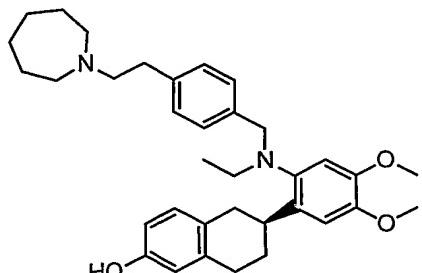
ピバリン酸 (S)-6-{2-[{(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.9 mg と、ジメチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) 0.14 ml から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5.7 mg 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

10

実施例 762

(S)-6-{2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエチル)ベンジル]エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

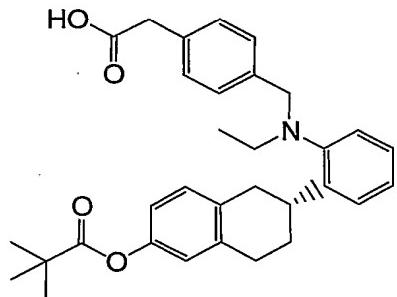
ピバリン酸 (S)-6-{2-[{(4-カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ]-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.9 mg と、ヘキサメチレンイミン 3.5

m g から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 5. 6 m g 得た。

ESI-Mass: 543 [M⁺+H]

5 実施例 7 6 3

ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルエステル



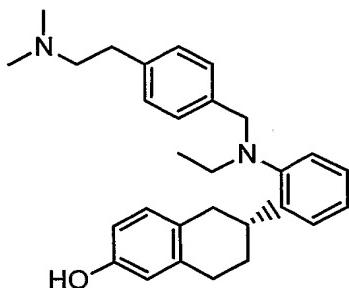
10 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.82 m g と、(4 - ホルミルフェニル) 酢酸 4.20 m g から、上記実施例 2 1 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.27 m g 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.88 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.91 (q, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 4.00 (dd, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 6H), 7.18 (dt, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H).

20 実施例 7 6 4

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 -ジメチルアミノエチル) ベンジル] エチルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オー

ル

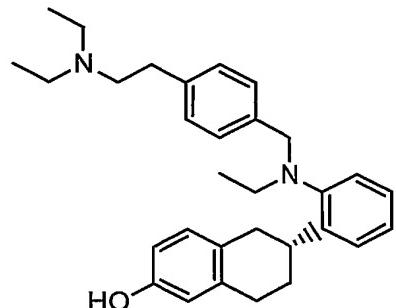


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.8 mg と、ジメチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) 0.14 ml から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.6 mg 得た。

ESI-Mass; 429 [M⁺H]

10 実施例 765

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - ジエチルアミノエチル) ベンジル] エチルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



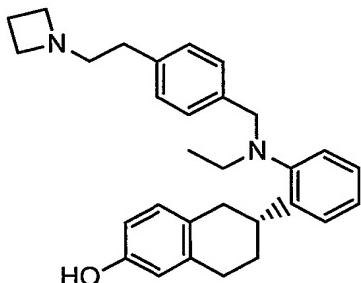
15 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.8 mg と、ジエチルアミン 2.1 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.9 mg

得た。

ESI-Mass; 457 [M⁺+H]

実施例 7 6 6

5 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル) ベンジル] エチル
アミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オー
ル



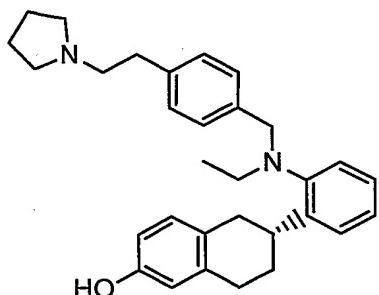
10 ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 -カルボキシメチルベンジル) エチ
ルアミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イ
ル エステル 2.8 mg と、アゼチジン塩酸塩 2.7 mg から、上記実施例 7 1
5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 3. 7 m
g 得た。

ESI-Mass; 441 [M⁺+H]

15

実施例 7 6 7

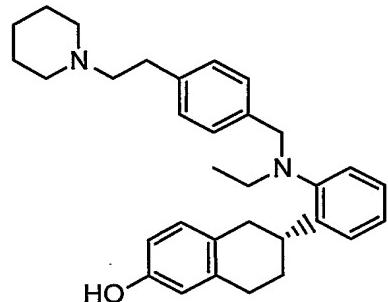
(R) - 6 - { 2 - {エチル - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)
ベンジル] アミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.8 mg と、ピロリジン 2.0 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 1.1 mg 得た。
5
ESI-Mass; 455 [M⁺+H]

実施例 768

(R) - 6 - { 2 - {エチル - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)ベンジル] アミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール
10

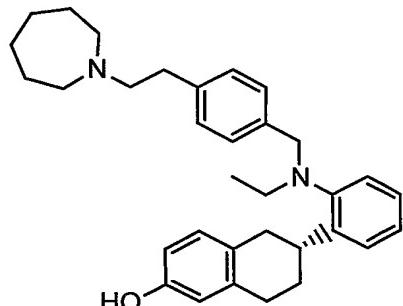


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.8 mg と、ピペリジン 2.4 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.6 mg 得た。
15

ESI-Mass; 469 [M⁺+H]

実施例 7 6 9

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) ベンジル] エチルアミノ } フェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



5

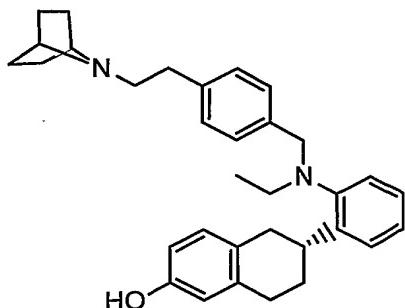
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] フェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.8 mg と、ヘキサメチレンイミン 2.8 mg から、上記実施例 7 1 5 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6 .

10 5 mg 得た。

ESI-Mass; 483 [M⁺+H]

実施例 7 7 0

(R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 7 - イル) エチル] ベンジル } エチルアミノ } フェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ

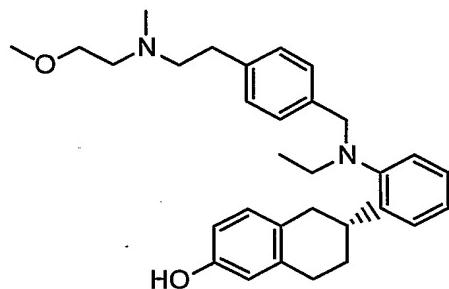
ルアミノ] フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イ
ル エステル 2.8 mg と、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩
3.8 mg から、上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精
製して、標題化合物を 6.2 mg 得た。

5 ESI-Mass; 481 [M⁺+H]

実施例 771

(R)-6-{2-[エチル-{4-[2-[(2-メトキシエチル)メチル
アミノ]エチル}ベンジル]アミノ}フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラ

10 ヒドロナフタレン-2-オール

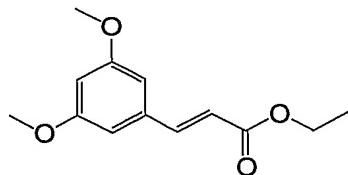


ピバリン酸 (R)-6-{2-[(4-カルボキシメチルベンジル)エチ
ルアミノ]フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イ
ル エステル 2.8 mg と、(2-メトキシメチル)メチルアミン 2.5 mg から、
上記実施例 715 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化
合物を 7.8 mg 得た。

ESI-Mass; 473 [M⁺+H]

製造例 171

20 3-(3, 5-ジメトキシフェニル)アクリル酸エチル



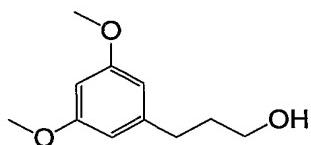
60%水素化ナトリウム 6.7 g をテトラヒドロフラン 500 ml に懸濁し、氷冷下ホスホノ酢酸トリエチル 44.4 g、3,5-ジメトキシベンズアルデヒド 25.3 g を順次加えた後、反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 38.4 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.34 (t, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.26 (q, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.47-6.50 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 7.59 (d, 1H).

10

製造例 172

3-(3,5-ジメトキシフェニル) プロパン-1-オール



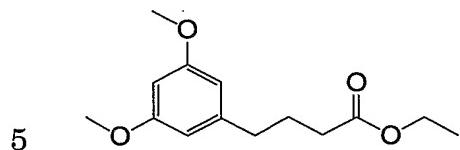
3-(3,5-ジメトキシフェニル) アクリル酸エチルから、上記実施例 22 の合成法に準じて合成した、3-(3,5-ジメトキシフェニル) プロピオン酸エチル 38.4 g を、水素化リチウムアルミニウム 12.3 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に氷冷下で滴下し、室温で 15 分間攪拌した。反応液に、水 12 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 12 ml、水 28 ml を順次加え、懸濁液をろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 24.3 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.83-1.92 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.67

(t, 2H), 3.77 (s, 6H), 6.29–6.32 (m, 1H), 6.36 (d, 2H).

製造例 173

4-(3, 5-ジメトキシフェニル) 酪酸エチル



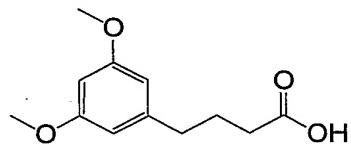
3-(3, 5-ジメトキシフェニル) プロパン-1-オール 2.4. 3 g を酢酸エチル 500 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1.6. 3 g、塩化メタンスルホニル 1.6. 3 g を順次加え、室温で 25 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、3-(3, 5-ジメトキシフェニル) プロピルメタンスルホネート（粗生成物）全量を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、シアノ化ナトリウム 1.5. 2 g を加え、80°C で 8. 5 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、4-(3, 5-ジメトキシフェニル) ブチロニトリル（粗生成物）全量をエチレングリコール 100 ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム水溶液 75 ml を加え、9. 5 時間加熱還流した。反応液を濃硫酸で酸性にし酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣をエタノール 400 ml に溶解し、濃硫酸 4 ml を加え、70°C で 1 時間 20 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 25. 3 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.25 (t, 3H), 1.85–2.00 (m, 2H), 2.31

(t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.77 (s, 6H), 4.12 (q, 2H), 6.29–6.32 (m, 1H), 6.32–6.35 (m, 2H).

製造例 174

5 4-(3, 5-ジメトキシフェニル) 酪酸

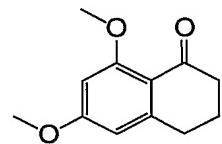


4-(3, 5-ジメトキシフェニル) 酪酸エチル 25. 3 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 20. 7 g 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.92–2.00 (m, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 3.78 (s, 6H), 6.29–6.32 (m, 1H), 6.34–6.38 (m, 2H).

製造例 175

6, 8-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン



15 4-(3, 5-ジメトキシフェニル) 酪酸 18. 1 g から、上記製造例 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 16. 0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.98–2.06 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.31–6.35 (m, 2H).

20 製造例 176

6, 8-ジメトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン

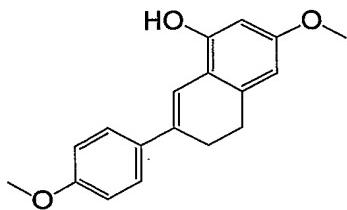


標題化合物は、*J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119 (45), 11108を参考にして合成した。6, 8-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン 1.9 g をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、4-ブロモアニソール 16.2 g、ナトリウム tetrabutyltin oxide 1.1 g、(±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル 1.3 g、トリス(ジベンジリデン)アセトンジパラジウム (0) 792 mg を順次加え、窒素雰囲気下、75°Cで1.5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た粗結晶を、ジエチルエーテルに懸濁後ろ取した。母液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た結晶を、ジエチルエーテルに懸濁後ろ取し、合わせて標題化合物を 14.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.28-2.36 (m, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.33-6.37 (m, 2H), 6.82-6.84 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H).

製造例 177

3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-オール
20



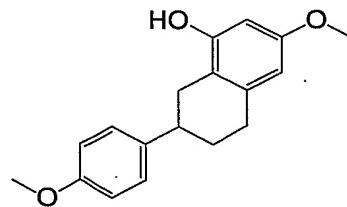
6, 8-ジメトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンから、下記製造例192の合成法に準じて合成した、8-ヒドロキシ-6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン 6. 2 g のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液を、水素化ホウ素リチウム 1. 1 g のテトラヒドロフラン (60 ml) 懸濁液に氷冷下で滴下し、室温で20分間攪拌した。氷冷下反応液に2N塩酸を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-テトラヒドロフラン系) で精製し、標題化合物を 5. 6 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.64-2.72 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.96 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H).

15

製造例178

3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドナフタレン-1-オール



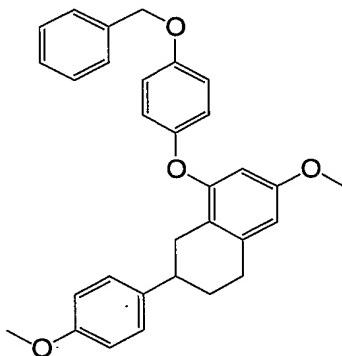
20 3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロナフタ

レンー 1 オール 5. 6 g から、上記実施例 2 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4. 7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.76-1.86 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.18-6.26 (m, 2H), 6.78-6.83 (m 2H), 7.14-7.18 (m, 2H).

製造例 1 7 9

8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン



10

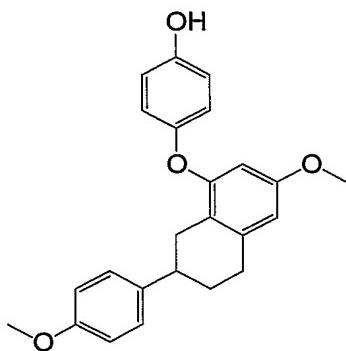
標題化合物は、*Tetrahedron Lett.*, 1998, 39 (19), 2937-2940 を参考にして合成した。3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-オール 853 mg と、4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 1. 4 g をジクロロメタン 30 mL に溶解し、酢酸銅 (II) 545 mg、モレキュラーシーブス 4 Å、トリエチルアミン 1. 5 g を順次加え、室温で 8 時間 40 分攪拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 1. 2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.82-1.95 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.83-3.01 (m, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79

(s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.82-7.01 (m, 6H), 7.08-7.46 (m, 7H).

製造例 180

5 4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノール



8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン1. 2 g から、

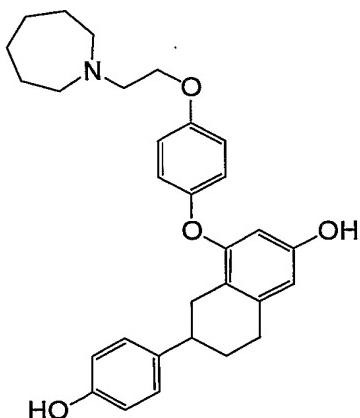
10 上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7.82 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.82-1.95 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.84-3.01 (m, 3H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.20 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 4H), 7.17-7.22 (m, 2H).

15

実施例 772

4-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェノキシ]-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



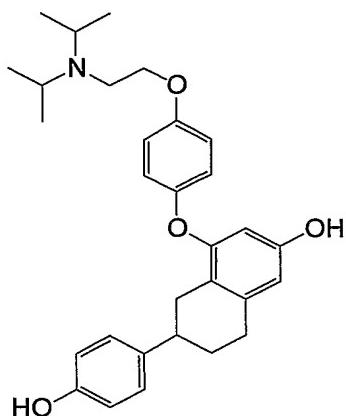
4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノールと、1-(2-クロロエチル)アゼパン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、
5 1-{2-{4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6,
7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノキシ}エチル}
アゼパン345mgから、下記実施例779の合成法に準じて合成し、標題
化合物を116mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.48-1.94 (m, 9H), 2.28-2.40 (m, 1H),
10 2.67-2.87 (m, 5H), 3.12-3.28 (m, 3H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

ESI-Mass; 474 [M⁺+H]

15 実施例773

4-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ]フェノキシ]-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



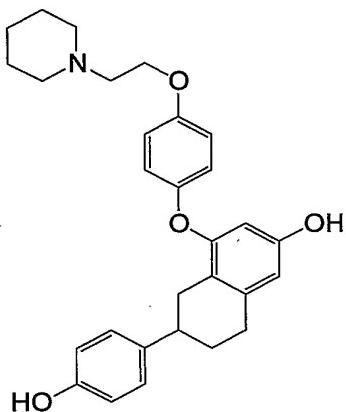
4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノールと、(2-クロロエチル)ジイソプロピルアミン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、ジイソプロピル {2-[4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノキシ}エチル}アミン408mgから、下記実施例779の合成法に準じて合成し、標題化合物を86mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.03 (d, 6H), 1.05 (d, 6H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.78-2.92 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.00-3.14 (m, 3H), 3.87 (t, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.74-6.89 (m, 6H), 7.19-7.20 (m, 2H).

ESI-Mass: 476 [M^++H]

15 実施例774

6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-オール



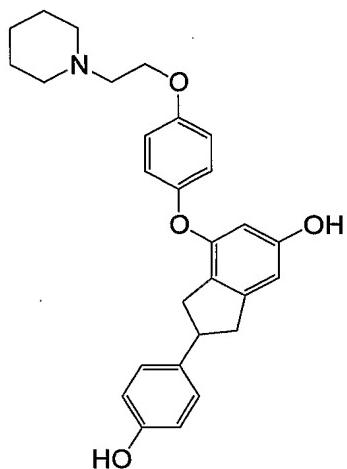
4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、1-{2-{4-[3-メトキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ]フェノキシ}エチル}ピペリジン180mgから、下記実施例779の合成法に準じて合成し、標題化合物を104mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.60-1.94 (m, 7H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.68-3.10 (m, 7H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

ESI-Mass; 460 [M⁺+H]

15 実施例775

2-(4-ヒドロキシフェニル)-7-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]インダン-5-オール

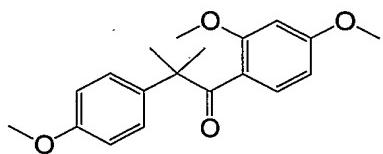


上記実施例 7 7 4 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.4 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 2.34–2.44 (m, 4H), 2.56 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.82 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.40–3.52 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 5.99 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.62–6.66 (m, 2H), 6.85–6.93 (m, 4H), 7.01–7.06 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

製造例 1 8 1

10 1-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン



カリウム t e r t -ブトキシド 8.0 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、18-クラウン-6 626 mg を加えた後、1-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノン 6.8 g とヨウ化メチル 13.4 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液をシリカゲルに吸着させ、シリカ

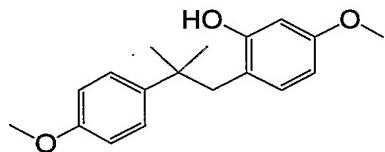
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル系）で精製して得た油状物をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、ヨウ化メチル 8.4 g、カリウム tert-ブトキシド 6.6 g のテトラヒドロフラン溶液 60 mL を順次加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 6.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.52 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.19 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.83–6.89 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 2H).

10

製造例 182

5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロピル]フェノール

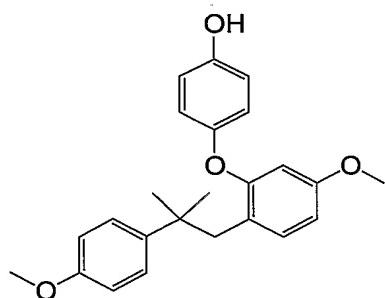


15 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オンから、下記製造例 192 の合成法に準じて合成した、1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン 2.9 g から、下記製造例 185 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.9 g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.36 (s, 6H), 2.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.83–6.88 (m, 2H), 7.20–7.28 (m, 2H).

製造例 183

4 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロピル] フエノキシ } フエノール

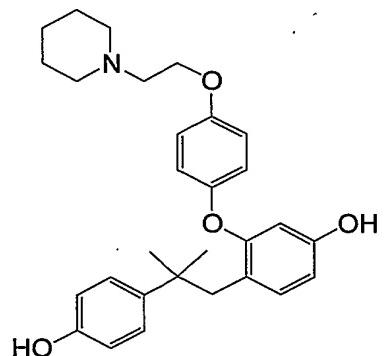


5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロピル] フエノールと、 4 - フルオロベンズアルデヒドから、 下記製造例 189 の合成法に準じて合成した、 4 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロピル] フエノキシ } ベンズアルデヒド 860 mg から、 下記製造例 190 の合成法に準じて合成し、 標題化合物を 201 mg 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.33 (s, 6H), 2.87 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.24 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 2H)

実施例 776

15 4 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フエノキシ] フエノール

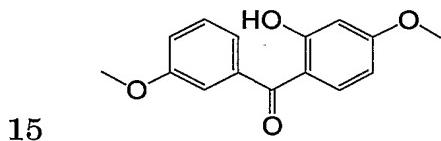


4 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロピル] フエノキシ } フエノールと、 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、 上記製造例 40 の合成法に準じて合成した、 1 - { 2 - { 4 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロ 5 ピル] フエノキシ } フエノキシ } エチル } ピペリジン 190 mg から、 下記実施例 779 の合成法に準じて合成し、 標題化合物を 118 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 4H), 2.48-2.57 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.84 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.62-6.73 (m, 6H), 10 7.10-7.16 (m, 2H).

製造例 184

(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) (3 - メトキシフェニル) メタノン

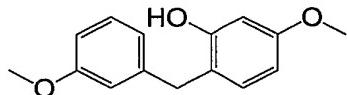


レゾルシノールと塩化 3 - メトキシベンゾイルから、 上記製造例 66 の合成法に準じて合成した、 (2, 4 - 二ヒドロキシフェニル) (3 - メトキシフェニル) メタノン 14.7 g と、 ヨウ化メチル 9.4 g から、 上記実施例 383 の合成法に準じて合成し、 標題化合物を 10.3 g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.86 (s, 6H), 6.41 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 12.66 (s, 1H).

製造例 185

5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル)フェノール

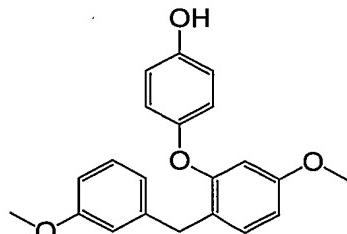


標題化合物は、*Tetrahedron Lett.*, 1995, 36 (30), 5335を参考にして合成した。(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)(3-メトキシフェニル)メタノン5.2 gをテトラヒドロフラン100m1に溶解し、氷冷下トリエチルアミン3.0 g、クロロギ酸メチル2.2 gを順次加え、そのまま48分間攪拌した後、反応液をろ過した。水素化ナトリウム3.0 gを水50m1に溶解し、氷冷下前述のろ液を滴下し、そのまま1時間10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を4.8 g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.72-6.82 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H).

製造例 186

4-[5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル)フェノキシ]フェノール



標題化合物は、*J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121 (18), 4369を参考にして合成した。60%水素化ナトリウム60

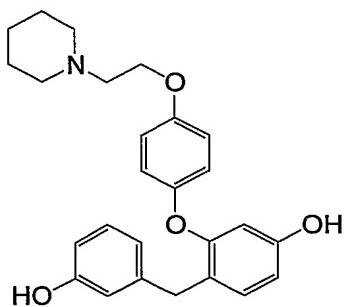
0 m g をトルエン 5 0 m l に懸濁し、5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル) フェノール 2. 4 g を加え、90 °Cでガス発生が停止するまで攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1-ベンジルオキシー-4-ブロモベンゼン 2. 6 g、酢酸パラジウム (I I) 112 m g、2-(ジ-*t* e r t -ブチルホスフィノ) ビフェニル 149 m g を順次加え、95 °Cで18時間50分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、不溶物をセライトろ過し、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、2-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-4-メトキシ-1-(3-メトキシベンジル) ベンゼン 1. 4 g から、上記実施例 2 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 690 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.69-6.83 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H).

15

実施例 7 7 7

4-(3-ヒドロキシベンジル)-3-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェノキシ] フェノール



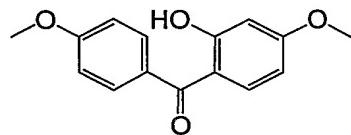
20 4-[5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル) フェノキシ] フェノールと、1-(2-クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成した、1-{2-{4-[5-メトキシ-2-(3-

メトキシベンジル) フェノキシ] フェノキシ} エチル} ピペリジン 22.8 mg から、上記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 10.5 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40–1.47 (m, 2H), 1.57–1.66 (m, 4H), 2.48–2.56 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.57–6.62 (m, 4H), 6.67–6.71 (m, 2H), 6.73–6.78 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H).

製造例 187

10 (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノン



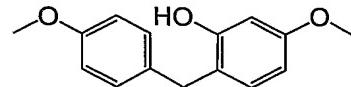
レゾルシノールと塩化 4-メトキシベンジルから、上記製造例 66 の合成法に準じて合成した (2, 4-ジヒドロキシフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノン 9.7 g と、ヨウ化メチル 13.1 g から、上記実施例 383 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7.0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.96–7.01 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.64–7.69 (m, 2H), 12.68 (s, 1H).

20

製造例 188

5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル) フェノール



(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノン 7. 0 g から、上記製造例 185 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5. 0 g 得た。

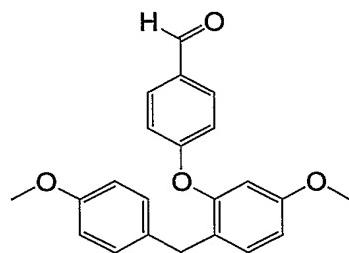
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 2H),

5 4.94 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.80–6.86 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.10–7.14 (m, 1H).

製造例 189

4-[5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル) フェノキシ] ベンズアルデヒド

10

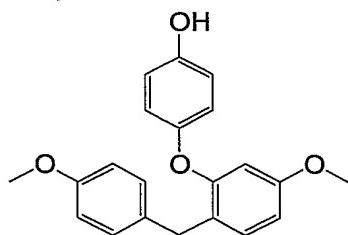


標題化合物は、Synthesis, 1991, (1), 63 を参考にして合成した。5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル) フェノール 1. 9 g を N, N-ジメチルアセトアミド 6 mL に溶解し、4-フルオロベンズアルデヒド 960 mg と炭酸カリウム 1. 3 g を加え、1 時間 10 分加熱還流した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 2. 0 g 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.72–6.77 (m, 3H), 6.92–6.96 (m, 2H), 6.98–7.04 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.77–7.82 (m, 2H), 9.89 (s, 1H).

製造例 190

4-[5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノキシ]フェノール



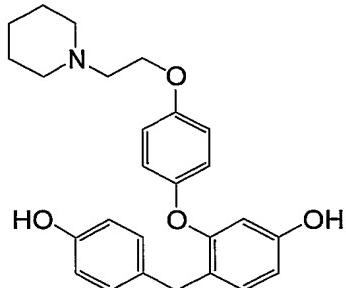
5 4-[5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノキシ]ベンズアルデヒド 2.0 g をジクロロメタン 20 mL に溶解し、80%m-クロロ過安息香酸 1.5 g を加え、室温で 15 時間 20 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して得た、
10 ぎ酸 4-[5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノキシ]フェニル エステル 1.1 g をメタノール 5 mL、テトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、1 N 塩酸、
15 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 6.92 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.89 (s, 2H),
20 4.97 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.75-6.83 (m, 6H), 7.06 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H).

実施例 778

4-(4-ヒドロキシベンジル)-3-[4-(2-ピペリジン-1-イル

エトキシ) フェノキシ] フェノール

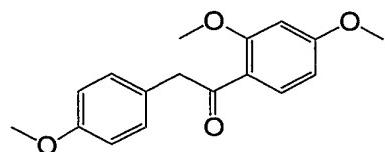


4 - [5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) フェノキシ] フェノールと、1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から、上記製造例 40 の合成法に準じて合成した、1 - {2 - {4 - [5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) フェノキシ] フェノキシ} エチル} ピペリジン 2.3 mg から、上記実施例 1.1.1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5.9 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.32-1.39 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 4H), 2.37-2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.59-6.64 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 5H).

製造例 1.9.1

15 1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン

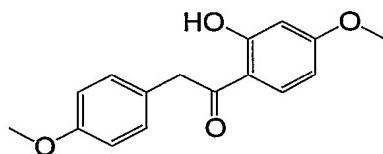


1, 3 - ジメトキシベンゼン 8.2 g と、塩化 4 - メトキシフェニルアセチル 10.0 g から、上記製造例 6.6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.81–6.86 (m, 2H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.78 (d, 1H).

5 製造例 192

1 – (2 – ヒドロキシ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – (4 – メトキシフェニル) エタノン

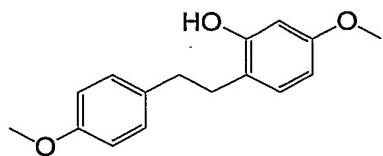


標題化合物は、 *Chem. Lett.*, 2000, (7), 738 を参考にして合成した。1 – (2, 4 –ジメトキシフェニル) – 2 – (4 – メトキシフェニル) エタノン 2. 8 g をアセトニトリル 150 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 3. 0 g、塩化セリウム (III) 七水和物 5. 7 g を順次加え、20 時間 30 分加熱還流した。ヨウ化ナトリウム 760 mg と塩化セリウム (III) 七水和物 1. 9 g を追加し、さらに 22 時間 30 分加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加えセライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過した。ろ液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン – 酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 2. 5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.40–6.46 (m, 2H), 6.85–6.90 (m, 2H), 7.16–7.21 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 12.73 (s, 1H).

製造例 193

5 – メトキシ – 2 – [2 – (4 – メトキシフェニル) エチル] フェノール

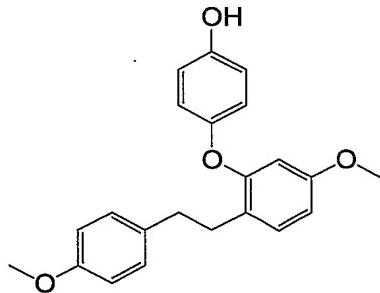


1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノン3. 5 gから、上記実施例30の合成法に準じて合成し、標題化合物を2.7 g得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.81 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H).

製造例 194

10 4-{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ}フェノール

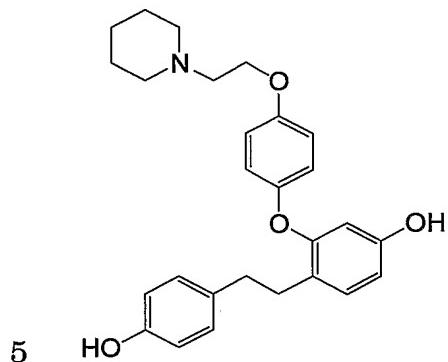


15 5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェノールと、4-フルオロベンズアルデヒドから、上記製造例189の合成法に準じて合成した、4-{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ}ベンズアルデヒド1.8 gから、上記製造例190の合成法に準じて合成し、標題化合物を603 mg得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.79-2.89 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.93 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.76-6.86 (m, 6H), 7.03-7.08 (m, 3H).

実施例 779

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]フェノール



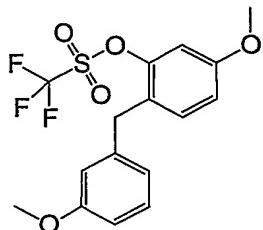
4-{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ}フェノールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、1-{2-{4-{5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ}フェノキシ}エチル}ピペリジン344mgにピリジン塩酸塩1.2gを加え、170°Cで3時間10分攪拌した。反応液にテトラヒドロフランと1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、標題化合物を15 11mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.32-1.39 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 4H), 2.37-2.43 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.66 (s, 4H), 4.00 (t, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.82-6.94 (m, 6H), 6.98 (d, 1H).

20 製造例 195

5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル)フェニル トリフルオロメタ

ンスルホネート

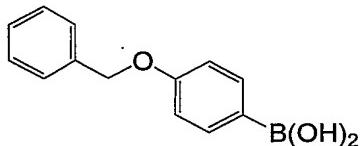


5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル)フェノール3. 9 gから、上記製造例80の合成法に準じて合成し、標題化合物を3. 9 g得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H).

製造例196

- 10 4-ベンジルオキシフェニルボロン酸

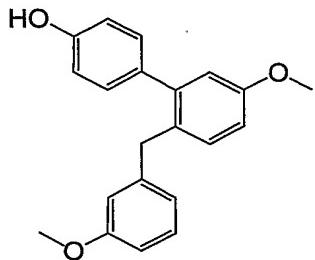


4-ブロモフェノールと塩化ベンジルから、上記実施例383の合成法に準じて合成した、1-ベンジルオキシ-4-ブロモベンゼン10.0 gから、上記製造例78の合成法に準じて合成し、標題化合物を5.7 g得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.15 (s, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 5H), 8.15-8.21 (m, 2H).

製造例197

5'-メトキシ-2'-(3-メトキシベンジル)ビフェニル-4-オール



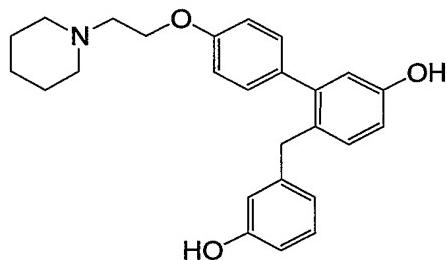
5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジル)フェニルトリフルオロメタンスルホネートと、4-ベンジルオキシフェニルボロン酸から、上記実施例24の合成法に準じて合成した、4'-ベンジルオキシ-5-メトキシ-5-2-(3-メトキシベンジル)ビフェニル33.2mgから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を16.7mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.77-6.85 (m, 4H), 7.09-7.15 (m, 4H).

10

実施例780

6-(3-ヒドロキシベンジル)-4'-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ビフェニル-3-オール



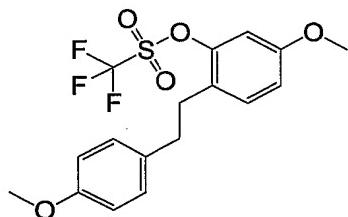
15 5'-メトキシ-2'-(3-メトキシベンジル)ビフェニル-4-オールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、1-[2-[5'-メトキシ-2'-(3-メトキシベンジル)ビフェニル-4-イルオキシ]エチル]ピペリジン15.8m

g から、上記実施例 7 7 9 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7.0 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.34-1.41 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 4H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.32-6.38 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 9.16 (brs, 1H), 9.31 (brs, 1H).

製造例 19 8

5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニルト
リフルオロメタンスルホネート

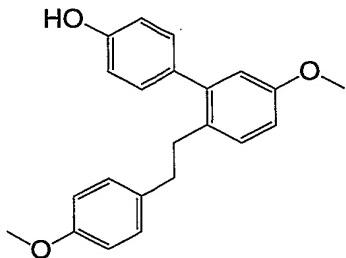


5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェノール
2. 7 g から、上記製造例 8 0 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3. 3 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.79-2.85 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.78-6.85 (m, 4H), 7.06-7.15 (m, 3H).

製造例 19 9

5'-メトキシ-2'-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ビフェニ
ル-4-オール

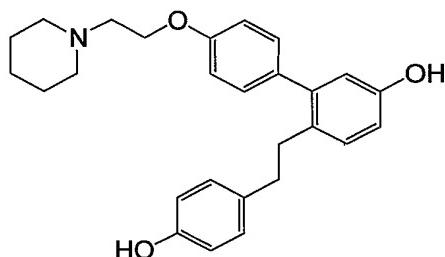


5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニルト
リフルオロメタンスルホネートと、4-ベンジルオキシフェニルボロン酸か
ら、上記実施例24の合成法に準じて合成した、4'-ベンジルオキシ-5
5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ビフェニル60
0mgから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を417
mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.62 (dd, 2H), 2.77 (dd, 2H), 3.76 (s,
3H), 3.81 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 6H),
10 7.13-7.20 (m, 3H).

実施例781

6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4'-(2-ピペリジン
-1-イルエトキシ)ビフェニル-3-オール



15

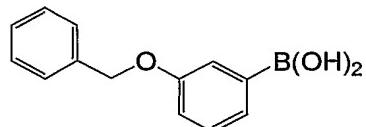
5'-メトキシ-2'-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ビフェ
ニル-4-オールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上
記製造例40の合成法に準じて合成した、1-{2-{5'-メトキシ-2'

— [2—(4—メトキシフェニル)エチル]ビフェニル—4—イルオキシ}エチル}ピペリジン250mgから、上記実施例779の合成法に準じて合成し、標題化合物を98mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42—1.53 (m, 2H), 1.62—1.73 (m, 4H),
5 2.54—2.64 (m, 6H), 2.69—2.76 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 4.12 (t, 2H),
6.60—6.65 (m, 3H), 6.73—6.78 (m, 5H), 6.99—7.04 (m, 2H), 7.11 (d, 1H).

製造例200

3—ベンジルオキシフェニルボロン酸



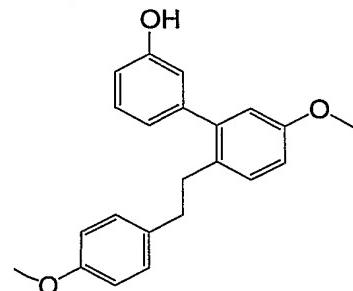
10

3—ブロモフェノールと塩化ベンジルから、上記実施例383の合成法に準じて合成した、1—ベンジルオキシ—3—ブロモベンゼン15.0gから、上記製造例78の合成法に準じて合成し、標題化合物を5.6g得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 5.07 (s, 2H), 6.98—7.03 (m, 1H),
15 7.20—7.46 (m, 6H), 8.03—8.07 (m, 2H).

製造例201

5'—メトキシ—2'—[2—(4—メトキシフェニル)エチル]ビフェニル—3—オール



20

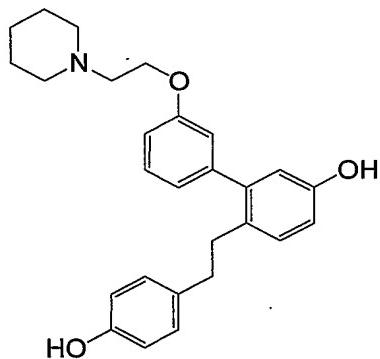
5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニルトリフルオロメタンスルホネートと、3-ベンジルオキシフェニルボロン酸から、上記実施例24の合成法に準じて合成した、3'-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ビフェニル52 5 7 mg から、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を184 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.61-2.67 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 3H), 6.80-6.88 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H).

10

実施例782

6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3'-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ビフェニル-3-オール



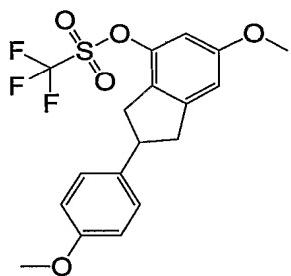
15 5'-メトキシ-2'-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ビフェニル-3-オールと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、1-{2-{5'-メトキシ-2'-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ビフェニル-3-イルオキシ}エチル}ピペリジン200mg から、上記実施例779の合成法に準じて合成し、標題化合物を122mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.52 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 4H),

2.42–2.57 (m, 6H), 2.58–2.70 (m, 4H), 3.52–3.59 (m, 2H), 2.74–2.82 (m, 4H), 6.28–6.34 (m, 3H), 6.38–6.43 (m, 2H), 6.51–6.55 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H).

5 製造例 202

6–メトキシ–2–(4–メトキシフェニル) インダン–4–イル トリフルオロメタンスルホネート



6–メトキシ–2–(4–メトキシフェニル) インダン–4–オール 3.

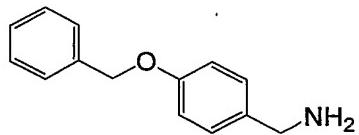
10 5 g から、上記製造例 80 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5.0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.98–3.12 (m, 2H), 3.30–3.42 (m, 2H), 3.64–3.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.81–6.83 (m, 1H), 6.84–6.88 (m, 2H), 7.17–7.22 (m, 2H).

15

製造例 203

4–ベンジルオキシベンジルアミン



4–ベンジルオキシベンジルアルコール 3. 1 g をトルエン 40 ml に溶

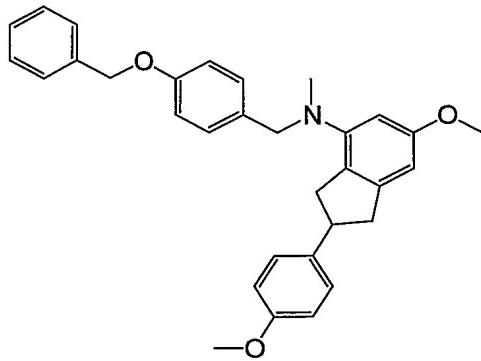
20 解し、ジフェニルホスホリルアジド 4. 8 g、1, 8–ジアザビシクロ [5.

4. 0] - 7 - ウンデセン 2. 6 g を順次加え、室温で 25 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して得た、1 - アジドメチル - 4 - ベンジルオキシベンゼン 3. 0 g をテトラヒドロフラン 40 mL に溶解し、水 3 mL、トリエチルホスフィン 2. 0 mL を順次加え、室温で 1 時間 10 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精 10 製し、標題化合物を 2. 5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.80 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.20-7.46 (m, 7H).

実施例 7 8 3

15 (4 - ベンジルオキシベンジル) [6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) インダン - 4 - イル] メチルアミン



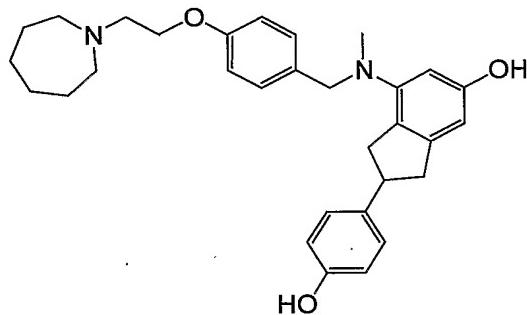
6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) インダン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネートと、4 - ベンジルオキシベンジルアミンから、20 上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成した、(4 - ベンジルオキシベンジル) [6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) インダン - 4 - イル] ア

ミン 1. 2 g から、上記製造例 1 8 の合成法に準じて合成し、標題化合物を
1. 0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.65 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.05 (dd,
1H), 3.24 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.58–3.68 (m, 1H), 3.79 (s, 6H),
5 4.07–4.20 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.83–6.87
(m, 2H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 4H), 7.30–7.45 (m, 5H).

実施例 7 8 4

7 – {[4 – (2 – アゼパン – 1 – イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ}
10 – 2 – (4 – ヒドロキシフェニル) インダン – 5 – オール



(4 – ベンジルオキシベンジル) [6 – メトキシ – 2 – (4 – メトキシフェニル) インダン – 4 – イル] メチルアミンから、上記実施例 2 2 の合成法に
準じて合成した、[6 – メトキシ – 2 – (4 – メトキシフェニル) インダン –
15 4 – イル] メチルアミン 553 mg と、4 – (2 – アゼパン – 1 – イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 795 mg から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて
合成し、[4 – (2 – アゼパン – 1 – イルエトキシ) ベンジル] [6 – メトキシ – 2 – (4 – メトキシフェニル) インダン – 4 – イル] メチルアミンを 1
72 mg 得た。この化合物を用い、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成
20 し、標題化合物を 64 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.47–1.58 (m, 8H), 2.51 (s, 3H),
2.60–2.67 (m, 4H), 2.72–2.84 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.12

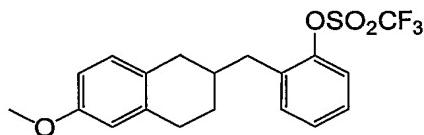
(dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.96–4.08 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

ESI-Mass: 487 [M⁺+H]

5

製造例 204

2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート



- 10 6-メトキシ-1-テトラロン 30 g と 2-ヒドロキシベンズアルデヒド 25 g をエタノール 200 mL に溶解し、濃塩酸 10 mL を加え、一昼夜加熱還流した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、2-(2-ヒドロキシベンジリデン)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンを 30 g 得た。そのうち 15 g をエタノール 200 mL に溶解し、酸化白金（IV）0.1 g を加え、水素常圧雰囲気下で一晩時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧留去して得た、2-(2-ヒドロキシベンジル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンの粗生成物のうち 1.0 g をエチレングリコール 15 mL に溶解し、水酸化カリウム 1.2 g、ヒドラジン水和物 2 mL を加え、一晩時間加熱還流した。反応液に 5 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して得た、2-(6-メト

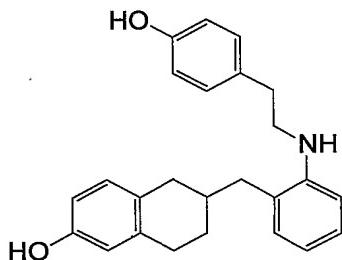
キシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェノール 810mg から、上記製造例 80 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1. 1g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.54 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H),

5 2.05-2.10 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 5H), 3.76 (s, 3H),
6.62 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H).

実施例 785

6-{2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]ベンジル}-
10 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



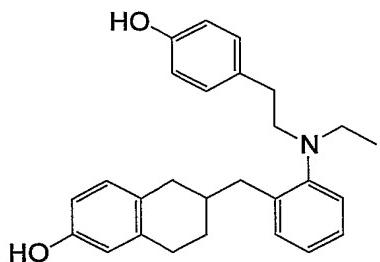
2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェニル トリフルオロメタンスルホネート 1. 6g と、2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 0. 9g から、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[2-(4-メトキシフェニル)エチル][2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェニル]アミン（粗生成物）全量に 48% 臭化水素酸 30ml を加え、一晩時間加熱還流した。反応液に濃アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。
20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 1. 1g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.74-1.87 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H),

2.41–2.74 (m, 9H), 3.18–3.23 (m, 2H), 4.66 (t, 1H), 6.41–6.46 (m, 2H),
 6.50 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.90 (d, 1H),
 6.99–7.02 (m, 3H), 8.93 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

5 実施例 7 8 6

6 – {2 – {エチル – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ}
 ベンジル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール

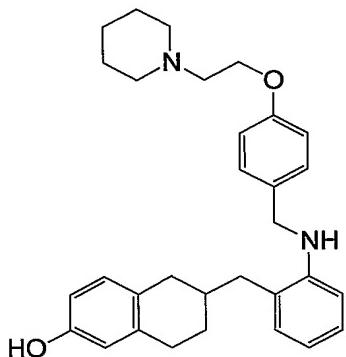


6 – {2 – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチルアミノ] ベンジル}
 10 – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール 1. 0 g をテトラ
 ヒドロフラン 15 mL に溶解し、酢酸（触媒量）、トリアセトキシ水素化ほう
 素ナトリウム 2. 8 g、アセトアルデヒド 572 mg を順次加え、室温で一
 晚時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチ
 ルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
 15 減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン – 酢
 酸エチル系）で精製し、標題化合物を 730 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.98 (t, 3H), 1.34–1.82 (m, 1H),
 2.08–2.13 (m, 1H), 2.24–2.31 (m, 1H), 2.55–2.75 (m, 7H), 2.99–3.06 (m,
 4H), 3.31 (brs, 1H), 6.45–6.50 (m, 2H), 6.25 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.90
 20 (d, 2H), 7.02 (dt, 1H), 7.14–7.22 (m, 3H).

実施例 7 8 7

6 - { 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジルアミノ]
ベンジル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

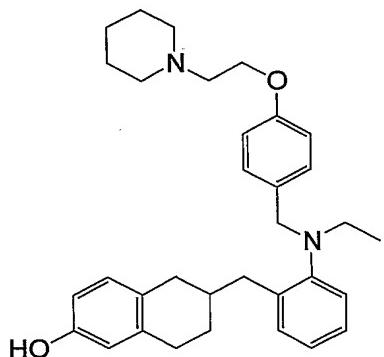


4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンゾニトリルを水素化リチ
5 ウムアルミニウムで還元して得た 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)
ベンジルアミン 1 . 3 g と、 2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロナフタレン - 2 - イルメチル) フェニル トリフルオロメタンスルホ
ネート 1 . 4 g から、 上記実施例 116 の合成法に準じて合成し、 [2 - (6
- メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルメチル)
10 フェニル] [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミンを
1 . 2 g 得た。 このうち 200 mg から、 上記実施例 364 の合成法に準じ
て合成し、 標題化合物を 100 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.38 (m, 6H), 1.65-1.76 (m, 2H),
2.32 (t, 2H), 2.52-2.70 (m, 4H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 6H),
15 4.28-4.51 (m, 4H), 6.43-6.55 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 6.88-6.94 (m, 4H),
7.25 (d, 2H), 10.09 (s, 1H).

実施例 788

6 - { 2 - { エチル - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジ
20 ル] アミノ } ベンジル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
オール



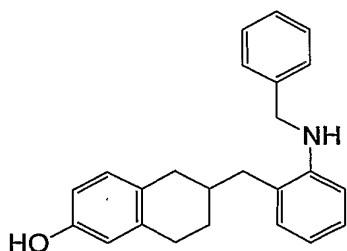
[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン600mgから、上記実施例786の合成法に準じて合成した、

5 エチル [2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン370mgから、上記実施例364の合成法に準じて合成し、標題化合物を170mg得た。

¹H-NMR (400MHz CDCl₃) ; δ (ppm) 0.97 (t, 3H), 1.38-1.50 (m, 4H), 1.64-1.70
10 (m, 4H), 2.34-2.94 (m, 15H), 3.92 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 6.74 (s, 1H),
6.77-6.79 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.01-7.04 (m, 3H),
7.09-7.11 (m, 3H).

実施例789

15 6-(2-ベンジルアミノベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イ

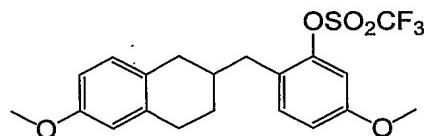
ルメチル) フェニル トリフルオロメタンスルホネート 1. 4 g と、ベンジルアミン 650 mg から、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、ベンジル [2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェニル] アミンから、上記実施例 785 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 440 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) ; δ (ppm) 1.30-1.36 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 4H), 6.43-6.47 (m, 3H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H).

10

製造例 205

5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェニル トリフルオロメタンスルホネート



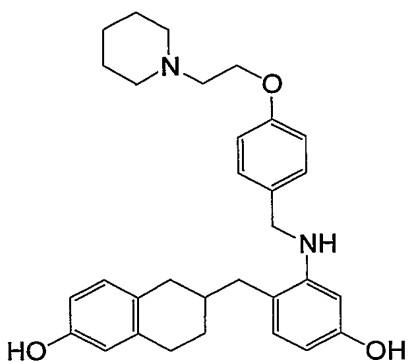
15 6-メトキシ-1-テトラロン 15 g と 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 15 g から、上記製造例 204 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) ; δ (ppm) 1.38-1.48 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.91-2.10 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.21 (d, 1H).

実施例 790

6-{4-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)

ベンジルアミノ] ベンジル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

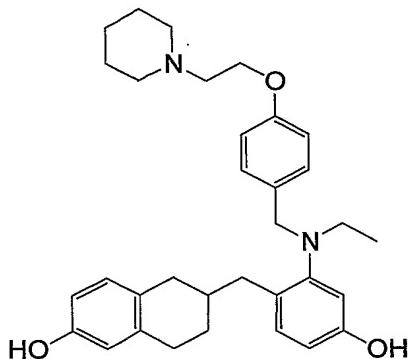


4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンゾニトリルを水素化リチウムアルミニウムで還元して得た、4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジルアミン 0.350 mg と、5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェニルトリフルオロメタンスルホネート 1.0 g から、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン 4.00 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.60 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) ; δ (ppm) 1.27-1.48 (m, 8H), 1.82-2.05 (m, 2H), 2.24-2.65 (m, 7H), 3.35-3.39 (m, 4H), 3.97-3.99 (m, 2H), 4.17-4.18 (m, 2H), 5.52 (brs, 1H), 5.79-6.00 (m, 2H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

実施例 791

6-{2-[エチル-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ}-4-ヒドロキシベンジル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



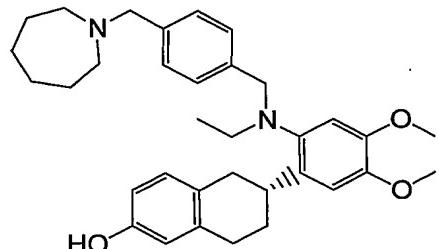
6 - { 4 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)
ベンジルアミノ] ベンジル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン -
2 - オール 250 mg から、上記実施例 786 の合成法に準じて合成し、標
5 題化合物を 174 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz CDCl₃) ; δ (ppm) 0.94 (t, 3H), 1.36-1.52 (m, 4H), 1.66-1.75
(m, 4H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 13H), 3.85 (s, 2H), 4.03 (t,
2H), 6.49 (s, 1H), 6.52-6.58 (m, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.83
(d, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.06 (d, 1H).

10

実施例 792

(R) - 6 - { 2 - [(4 - アゼパン - 1 - イルメチルベンジル) エチルアミ
ノ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール



15

ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 , 5 - ジメトキシフェ
ニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 4

1.6 m g と、4-アゼバン-1-イルメチル安息香酸塩酸塩 3.28 m g から、上記製造例 8.6 及び実施例 3.3.7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.86 m g 得た。

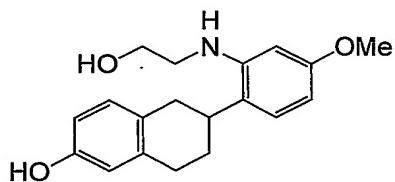
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 8H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.40-2.72 (m, 8H), 2.86 (q, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (dd, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 8.97 (s, 1H).

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

10

実施例 7.9.3

6-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 1. 6 g のピリジン溶液 6 m l に氷冷下 2-クロロエチル クロロホルムート 1. 4 m l を滴下し、6.5 時間攪拌した。氷水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣に水酸化カリウム 3. 0 g 及びエチレングリコール 1.5 m l を加え、180 度で 3 時間加熱した。氷水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 8.00 m g 得た。

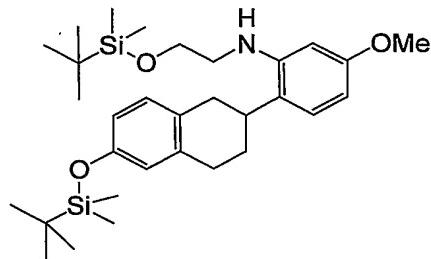
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.82-2.00 (m, 1H), 2.01-2.18 (m, 1H),

2.69–3.02 (m, 5H), 3.30–3.37 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82–3.89 (m, 2H),
6.28–6.34 (m, 2H), 6.59–6.63 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.02 (d, 1H).

ESI-Mass: 314 [M⁺+H]

5 実施例 794

[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]–{2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)–1,2,3,4–テトラヒドロナフタレン–2–イル]–5–メトキシフェニル}アミン

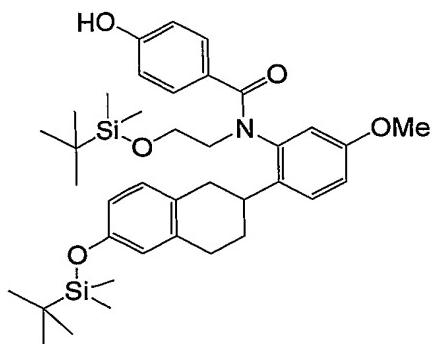


10 6-[2-(2–ヒドロキシエチルアミノ)–4–メトキシフェニル]–5, 6, 7, 8–テトラヒドロナフタレン–2–オール 800 mg から、上記実施例 201 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 870 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.01 (s, 6H), 0.18 (s, 6H), 0.81 (s, 9H),
0.98 (s, 9H), 1.90–1.98 (m, 1H), 2.01–2.18 (m, 1H), 2.68–3.00 (m, 5H),
15 3.19–3.22 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.83–3.86 (m, 3H), 6.24 (d, 1H),
6.27–6.30 (m, 1H), 6.57–6.61 (m, 2H), 6.87–6.91 (m, 1H), 7.02 (d, 1H).

製造例 206

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]–N-{2–[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)–1,2,3,4–テトラヒドロナフタレン–2–イル]–5–メトキシフェニル}–4–ヒドロキシベンズアミド

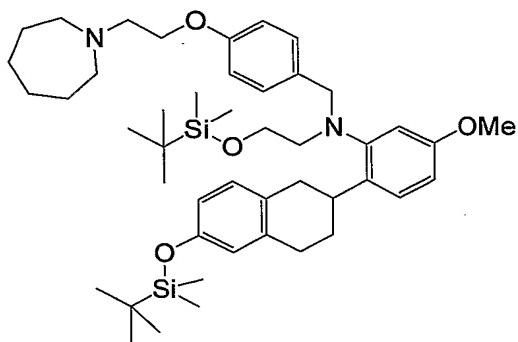


[2-(tert-butylsilyl)-2-(2-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amine
 [2-(tert-butylsilyl)-2-(2-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amine
 5
 から、上記製造例154及び製造例155の合成法に準じて合成し、標題化合物を120mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.07 (s, 6H), 0.20 (s, 6H), 0.88 (s, 9H),
 0.99 (s, 9H), 1.52–1.80 (m, 12H), 2.60–2.81 (m, 4H), 3.45–3.70 (m, 5H),
 10 3.78 (s, 3H), 4.01–4.18 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.54–6.59 (m, 2H),
 6.65–6.76 (m, 2H), 6.78–6.91 (m, 2H), 6.98–7.06 (m, 2H), 7.22–7.32 (m,
 2H).

実施例795

[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル] – [2-(tert-butylsilyl)-2-(2-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amine
 15
 から、上記製造例154及び製造例155の合成法に準じて合成し、標題化合物を120mg得た。



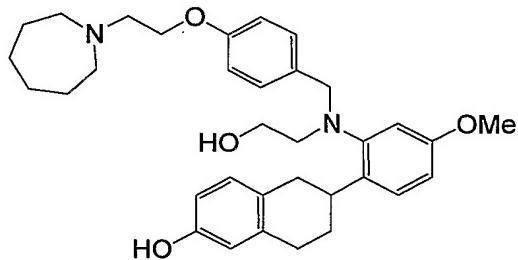
N-[2-(tert-butylsilyl)oxy]ethyl- {2-[6-(tert-butylsilyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl}-5-methylsulfenyl}-4-hydroxysubstituted amide 120mgから、上記製造例404の合成法に準じて合成し、標題化合物を85mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.06 (s, 6H), 0.21 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 1.60-1.85 (m, 10H), 2.71-3.19 (m, 12H), 3.61-3.74 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.10-4.21 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H).

ESI-Mass; 773 [M⁺+H]

実施例796

15 6-{2- {[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]-(2-ヒドロキシエチル)アミノ}-4-methylsulfenyl}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

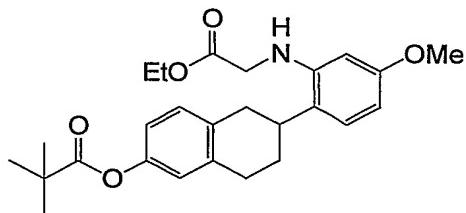


[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル] - [2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル] - {2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-5-メトキシフェニル}アミン 8.5 mg から、上記実施例32
5 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6.0 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.60-1.82 (m, 10H), 2.58-2.70 (m, 2H),
2.79-2.82 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 4H), 3.13-3.16 (m, 4H), 3.47-3.57 (m,
3H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H),
10 6.71-6.75 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 1H).
ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

実施例 797

ピバリン酸 6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
15



ピバリン酸 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,
8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 11.0 mg、ブロモ酢酸

エチル 400 mg、酢酸ナトリウム 200 mg 及びエタノール 2 ml の混合物を終夜加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 83 mg 得た。

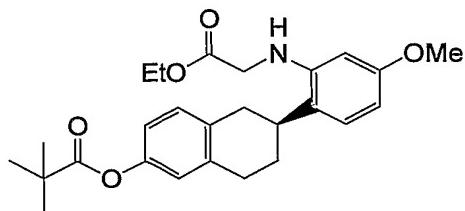
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.30 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.79-3.10 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.42-4.46 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.29-6.34 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H).

10

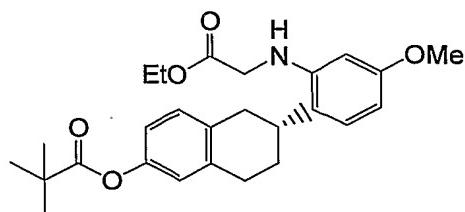
実施例 798

(S) - ピバリン酸 6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル及び (R) - ピバリン酸 6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

(S)



(R)

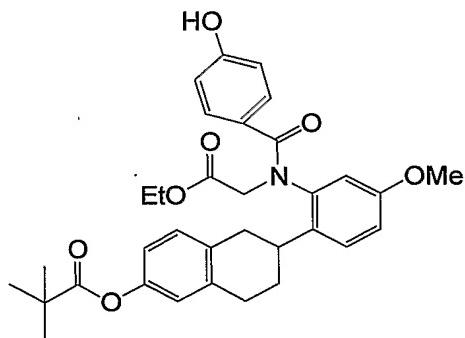


20

上記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間が 13.3 分のピバリン酸 (S) - 6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、保持時間が 20.2 分のピバリン酸 (R) - 6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを得た。

製造例 206

ピバリン酸 6-[2-[エトキシカルボニルメチル-(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



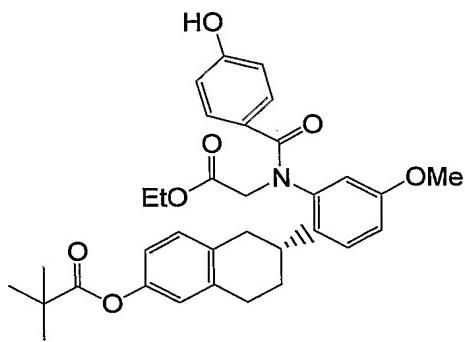
ピバリン酸 6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.8 mg から、上記製造例 154 及び製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.8 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.26 (t, 1.5H), 1.27 (t, 1.5H), 1.35 (s, 9H), 1.60-1.99 (m, 2H), 2.50-3.20 (m, 4H), 3.76 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.99-4.26 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.93 (brs, 1H), 6.55-6.57 (m, 2H), 6.72-6.87 (m, 3H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.16-7.28 (m, 2H).

900

製造例 207

ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エトキシカルボニルメチル - (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル



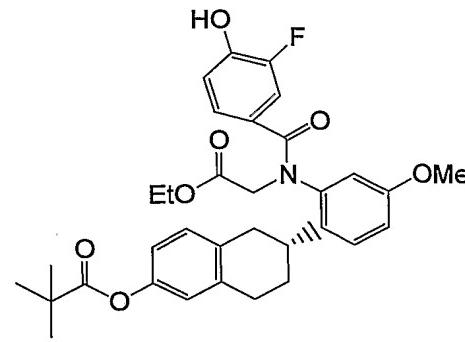
5

ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 137 mg から、上記製造例 154 及び製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 162 mg 得た。

10

製造例 208

ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エトキシカルボニルメチル - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル



15

ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) -

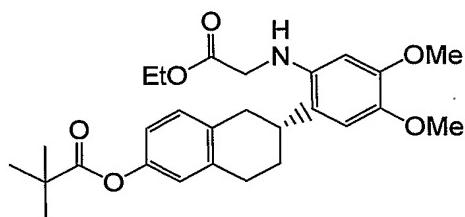
4-メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 150 mg から、上記製造例 154 及び製造例 155 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 173 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.24 (t, 1.5H), 1.26 (t, 1.5H), 1.35 (s, 9H), 1.50-2.01 (m, 2H), 2.64-3.01 (m, 4H), 3.76 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.97-4.24 (m, 3H), 4.73-4.85 (m, 2H), 5.86 (brs, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H).

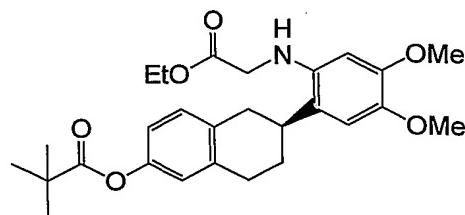
実施例 799

10 ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4、5-ジメトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル及びピバリン酸 (S) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4、5-ジメトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

15 (R)



(S)



ピバリン酸 6 - (2-アミノ-4、5-ジメトキシフェニル) - 5, 6,

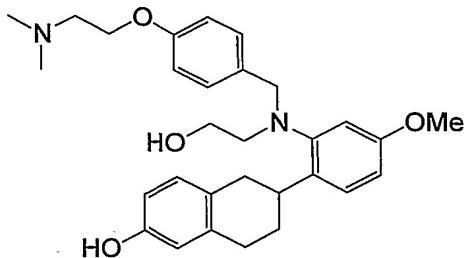
20 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 200 mg、ブロモ

酢酸エチル 13.1 m g、酢酸ナトリウム 6.4 m g 及びエタノール 2 m l の混合物を 2 時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル系）で精製し、ラセミ体の標題化合物を 17.0 m g 得た。上記実施例 18.8 に準じて光学分割し、保持時間が 5.5 分のピバリン酸 (S) — 6 — [2 — (エトキシカルボニルメチルアミノ) — 4、5 — メトキシフェニル] — 5, 6, 7, 8 — テトラヒドロナフタレン — 2 — イル エステルと、保持時間が 10.5 分のピバリン酸 (R) — 6 — [2 — (エトキシカルボニルメチルアミノ) — 4、5 — メトキシフェニル] — 5, 6, 7, 8 — テトラヒドロナフタレン — 2 — イル エステルを得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.29 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.85–2.00 (m, 1H), 2.05–2.15 (m, 1H), 2.75–3.10 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.77–6.81 (m, 2H), 7.07 (d, 1H).

実施例 800

6 — {2 — {[4 — (2 —ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] — (2 —ヒドロキシエチル) アミノ} — 4 — メトキシフェニル} — 5, 6, 7, 8 — テトラヒドロナフタレン — 2 — オール



ピバリン酸 6 — {2 — [エトキシカルボニルメチル — (4 —ヒドロキシ

ベンゾイル) アミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.8 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.9 mg 得た。

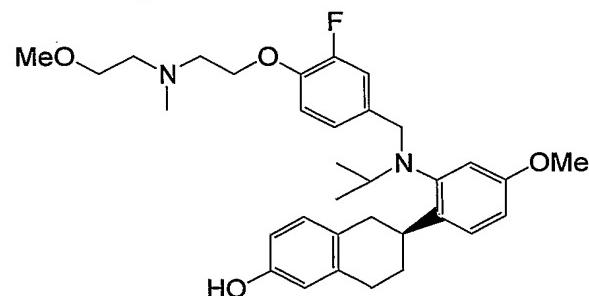
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.62-1.81 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.53-2.73 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.42-3.69 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 6.56-6.60 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H).

ESI-Mass; 491 [M⁺+H]

10

実施例 801

(S)-6-{2-[(3-フルオロー-4-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

ピバリン酸 (S)-6-{2-[(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル)イソプロピルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1.54 mg と、2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド 9.6 mg から、上記

20

実施例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.50 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.10 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.51-1.86 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.59-2.74 (m, 4H), 2.81-2.92 (m, 4H), 3.15-3.23

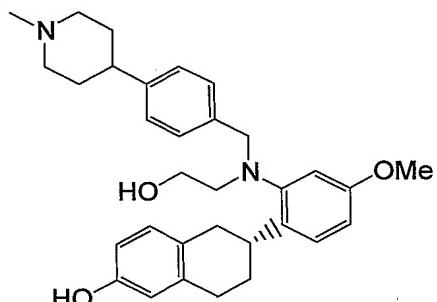
(m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.50–3.60 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.00–4.10 (m, 4H), 6.60–6.64 (m, 3H), 6.71–6.78 (m, 2H), 6.83–6.96 (m, 3H), 7.07 (d, 1H).

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

5

実施例 802

(R) - 6 - { 2 - { 2 - ヒドロキシエチル - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



10

ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.5 mg 及び 4 - (4 - カルボキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tetratブチルエステル 7.3 mg から、上記製造例 8.6 及び 実施例 3.3.7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.8 mg 得た。

15

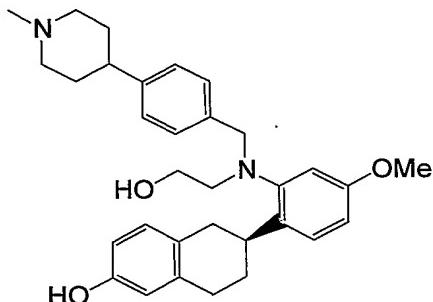
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.53–1.62 (m, 1H), 1.65–1.80 (m, 2H), 1.86–2.11 (m, 5H), 2.52–2.84 (m, 9H), 3.14–3.20 (m, 2H), 3.40–3.58 (m, 3H), 3.59–3.61 (m, 2H), 3.70–3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.57–6.64 (m, 2H), 6.71–6.75 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.02–7.05 (m, 2H), 7.09–7.16 (m, 3H).

20

EST-Mass: 501 [M⁺+H]⁺

実施例 803

(S) - 6 - { 2 - { 2 - { 2 - ヒドロキシエチル - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



5

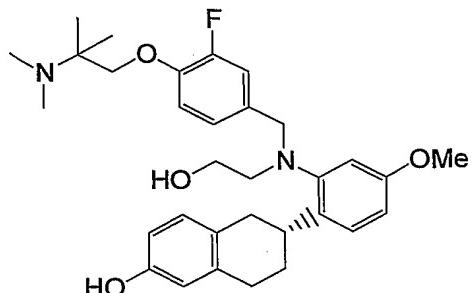
ピバリン酸 (S) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.5 mg 及び 4 - (4 - カルボキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 7.3 mg から、上記製造例 86 及び実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.1 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.53-1.62 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.86-2.11 (m, 5H), 2.52-2.84 (m, 9H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.40-3.58 (m, 3H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.57-6.64 (m, 2H), 6.71-6.75 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 3H).

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 804

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロベンジル] - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



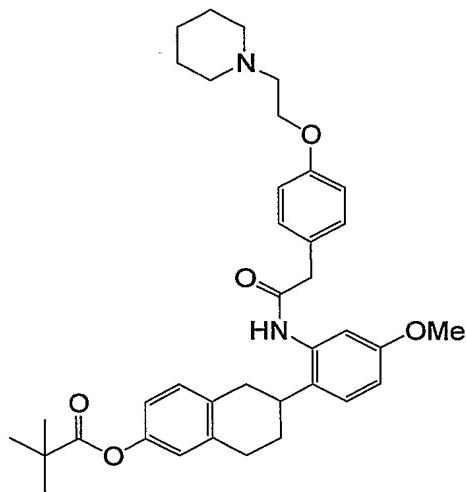
ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 5.0 mg 及び 4 - (2 - t e r t - ブロキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロ安息香酸 5.6 mg から、上記実施例 245 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.1 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.24-1.32 (m, 6H), 1.66-1.82 (m, 2H), 2.45-2.74 (m, 8H), 2.80-2.86 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 3H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.71-6.90 (m, 6H), 7.13-7.18 (m, 1H).

ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

製造例 209

ピバリン酸 6 - {4 - メトキシ - 2 - {2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] アセチルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル



ピバリン酸 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7,
8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 100 mg 及び [4-(2
-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] 酢酸塩酸塩 140 mg から、

5 上記製造例 154 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 93 mg 得た。

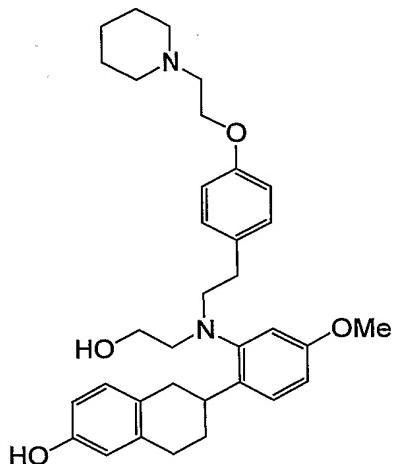
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.37 (s, 9H), 1.68-1.85 (m, 8H),
2.28-2.85 (m, 11H), 3.69 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85-3.96 (m, 2H),
6.65-6.69 (m, 3H), 6.76-6.83 (m, 2H), 6.96-7.16 (m, 5H), 7.54-7.57 (m,
1H).

10 ESI-Mass: 599 [M⁺+H]

実施例 805

6-{2-{2-ヒドロキシエチル}-{2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル]エチル}アミノ}-4-メトキシフェニル)-5,

15 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



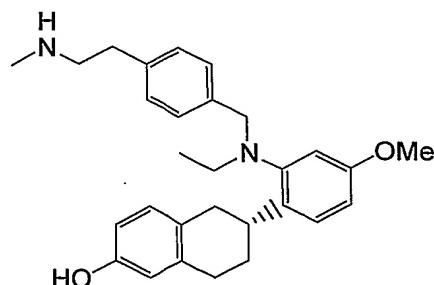
ピバリン酸 6-{4-メトキシ-2-{2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アセチルアミノ}フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.0 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に 6.0 % 水素化ナトリウム 2.2 mg を添加し室温で 30 分間攪拌後、プロモ酢酸エチル 6.1 μ l を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下濃縮した。残渣を上記実施例 3.3.7 の合成法に付し、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass: 545 [M⁺+H]

10

実施例 8.0.6

(R)-6-{2-{エチル-[4-(2-メチルアミノエチル)ベンジル]アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

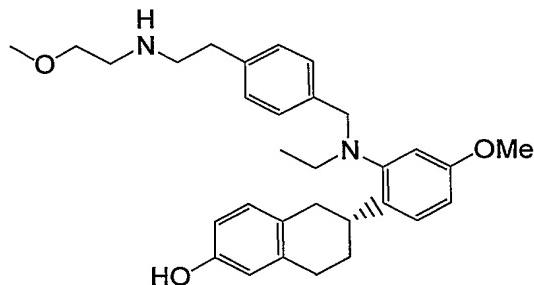
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 30 mg、メチルアミン塩酸塩 6 mg、ヘキサフルオロりん酸 ベンゾトリシアゾール - 1 - イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム 30 mg、トリエチルアミノ 0.03 ml をジクロロメタン 0.8 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧下濃縮して得た残渣を上記実施例 337 の合成法に付し、標題化合物を 16 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.94 (t, 3H), 1.66-1.86 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.64-2.90 (m, 8H), 2.92 (q, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.18 (d, 2H).

ESI-Mass; 445 [M⁺+H]

15 実施例 807

(R) - 6 - {2 - {エチル - {4 - [2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エチル] ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 30 mg と、(2 - メトキシメチル) メチルアミ

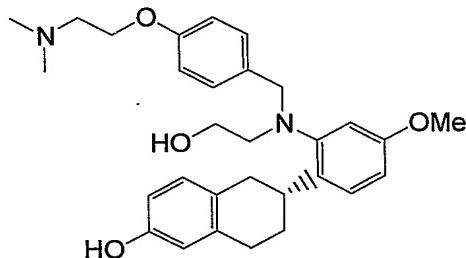
ン 7 m g から、上記実施例 8 0 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2 3 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.94 (t, 3H), 1.67–1.84 (m, 2H), 2.63–2.96 (m, 12H), 3.33 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.61–3.71 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.58–6.64 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.17 (d, 2H).

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 8 0 8

(R) – 6 – { 2 – { [4 – (2 – ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] – (2 – ヒドロキシエチル) アミノ} – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



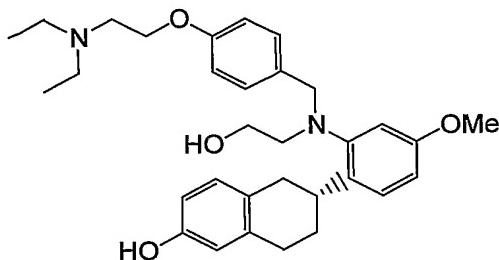
ピバリン酸 (R) – 6 – { 2 – [エトキシカルボニルメチル – (4 – ヒドロキシベンゾイル) アミノ] – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 2 5 m g から、上記製造例 4 0 4 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 2 m g 得た。

ESI-Mass; 491 [M⁺+H]

20 実施例 8 0 9

(R) – 6 – { 2 – { [4 – (2 – ジエチルアミノエトキシ) ベンジル] – (2 – ヒドロキシエチル) アミノ} – 4 – メトキシフェニル} – 5, 6, 7, 8

-テトラヒドロナフタレン-2-オール



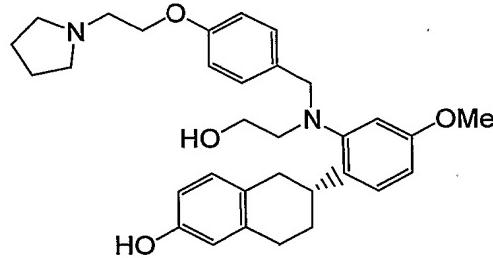
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エトキシカルボニルメチル - (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8

5 -テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg から、上記製造例
404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 11 mg 得た。

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 810

10 (R) - 6 - { 2 - { (2 - ヒドロキシエチル) - [4 - (2 - ピロリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エトキシカルボニルメチル - (4 - ヒ

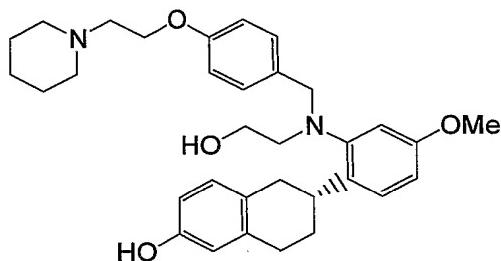
15 ドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg から、上記製造例
404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 15 mg 得た。

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

実施例 8 1 1

(R) - 6 - { 2 - { (2 - ヒドロキシエチル) - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 ,

5 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エトキシカルボニルメチル - (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8
- テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.5 mg から、上記製造例

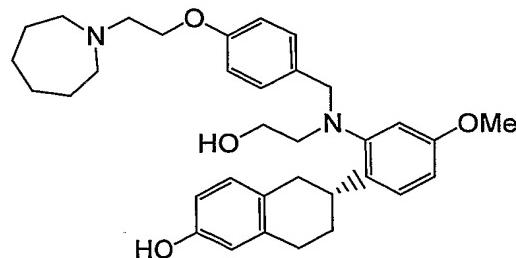
10 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.4 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 8 1 2

6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] - (2 -

15 ヒドロキシエチル) アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 -
テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エトキシカルボニルメチル - (4 - ヒ

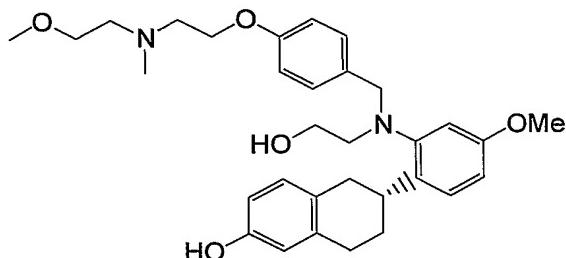
ドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
- テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg から、上記製造例
404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 mg 得た。

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

5

実施例 813

(R) - 6 - {2 - {(2 - ヒドロキシエチル) - {4 - {2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

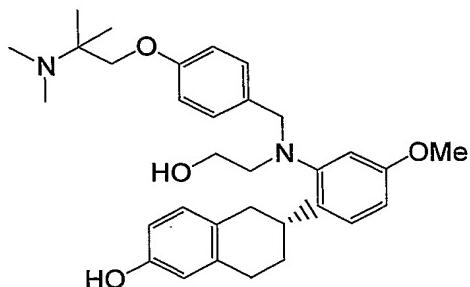
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エトキシカルボニルメチル - (4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8
- テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.5 mg から、上記製造例
404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.3 mg 得た。

15 ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 814

(R) - 6 - {2 - {(2 - ヒドロキシエチル) - {4 - {2 - [(2 - メトキシエチル) メチルアミノ] エトキシ} ベンジル} アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン-2-オール

20



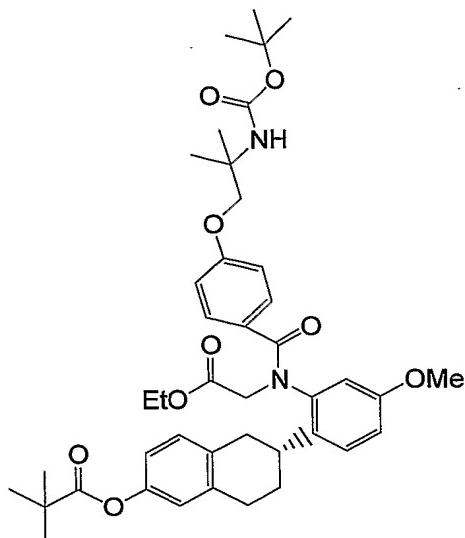
ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 5.0 mg 及び 4 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) 安息香酸 5.3 mg から、上記実施例 24-5 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.4 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.29 (s, 6H), 1.61-1.82 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.49-2.70 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.43-3.60 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.58-6.61 (m, 2H), 6.70-6.79 (m, 4H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H).

ESI-Mass: 519 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

製造例 210

15 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) ベンゾイル] エトキシカルボニルメチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル

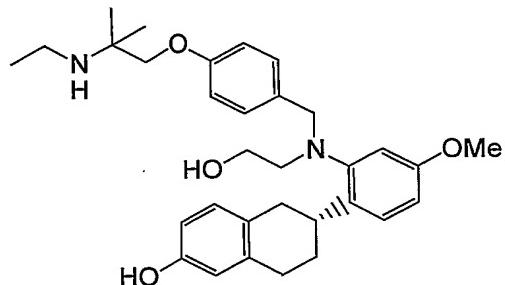


ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1. 2 g 及び 4 - (2 - t e r t - ブルトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) 安息香酸 1. 27 g から、上記製造例 154 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1. 56 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.24-1.26 (m, 3H), 1.27-1.40 (m, 27H), 1.79-1.99 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 5H), 3.75-4.25 (m, 8H), 4.65 (brs, 0.5H), 4.66 (brs, 0.5H), 4.75-4.87 (m, 1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.74-6.87 (m, 4H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 1H).

実施例 815

(R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - エチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) ベンジル] - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - t e r t - b u t y l s i l y l) o x y] p h e n y l } m e t h y l } a m i n o - 2 - m e t h y l p r o p o x y) b e n z o i l] e t o x i s i l v o n i l m e t h y l a m i n o } - 4 - m e t o x i s i f e n i l } - 5 , 6 , 7 , 8 - t e t r a h i d r o n a f

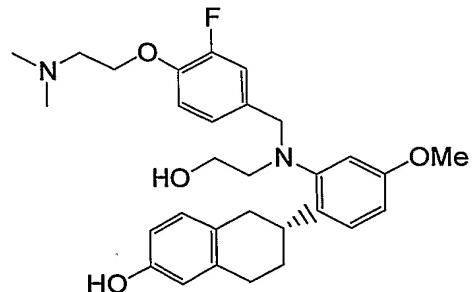
5 タレン-2-イル エステル 8.0 mg から、上記実施例 215 の合成法に付
し脱保護後、実施例 36 の合成法に準じて、標題化合物を 1.6 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.15 (t, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.60-1.79
(m, 2H), 2.49-2.82 (m, 6H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.40-3.59 (m, 3H), 3.72
(s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.52-6.58 (m, 2H), 6.71-6.81 (m,
10 5H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.13 (d, 1H).

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

実施例 816

(R) - 6 - { 2 - {[4 - (2 - d i m e t h y l a m i n o) e t o x y] - 3 - f u l o x o
15 b e n z i l] - (2 - h y d r o x y c h e t y l) a m i n o } - 4 - m e t o x i s i f e n i l } - 5 , 6 , 7 , 8 - t e t r a h i d r o n a f t a l e n - 2 - o u l e



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [e t o x i s i l v o n i l m e t h y l - (3 - f u

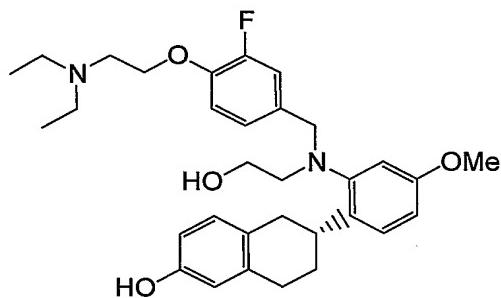
ルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.3 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 mg 得た。

ESI-Mass; 509 [M⁺+H]

5

実施例 817

(R)-6-{2-{[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-フルオロベンジル]- (2-ヒドロキシエチル)アミノ}-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

ピバリン酸 (R)-6-{2-[エトキシカルボニルメチル-(3-フルオロー-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.3 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 mg 得た。

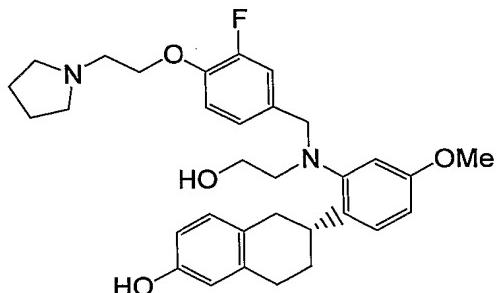
15

ESI-Mass; 537 [M⁺+H]

実施例 818

(R)-6-{2-{[3-フルオロー-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]- (2-ヒドロキシエチル)アミノ}-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

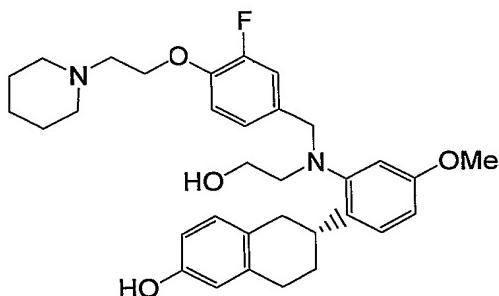
20



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エトキシカルボニルメチル - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.3 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 mg 得た。
5
ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 819

(R) - 6 - { 2 - {[3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ} - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール
10

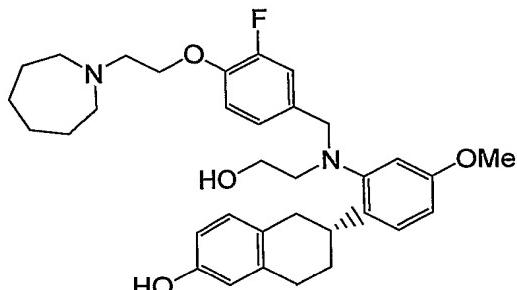


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エトキシカルボニルメチル - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.3 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 mg 得た。
15

ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

実施例 8 2 0

(R) - 6 - {2 - {[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 3 - フルオロベンジル] - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



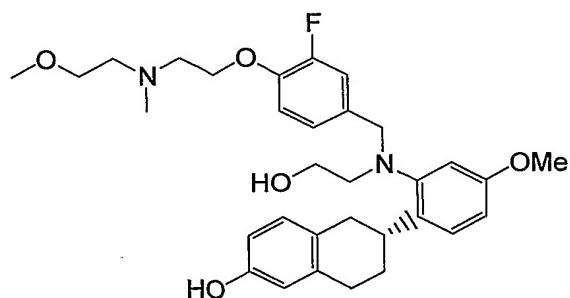
5

ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エトキシカルボニルメチル - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2.3 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 mg 得た。

10 ESI-Mass; 563 [M⁺+H]

実施例 8 2 1

(R) - 6 - {2 - {{3 - フルオロ - 4 - {2 - [(2 - メトキシエチル)メチルアミノ]エトキシ}ベンジル} - (2 - ヒドロキシエチル)アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



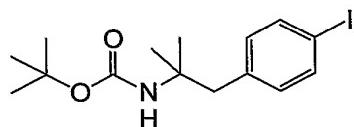
ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [エトキシカルボニルメチル - (3 - フ

ルオロー 4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2.3 mg から、上記製造例 404 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 mg 得た。
ESI-Mass: 553 [M⁺+H]

5

製造例 211

t e r t - ブチル [2-(4-ヨードフェニル)-1, 1-ジメチルエチル] カルバメート



10 標題化合物は、 *J. Med. Chem.*, 1987, 30 (9), 1
563 を参考にして合成した。濃硫酸 3.0 ml を -10°C に冷却し、1, 1
-ジメチル-2-フェニルエチルアミン 1.0 g を滴下後、70% 硝酸 6 ml
を 50 分間で滴下し、氷冷下で 10 分間攪拌した。氷冷下で濃硫酸 1.0 ml
を滴下後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を氷水 4.0 ml に注いで得
15 た粗結晶を濾取し、氷水、メタノールで順次洗浄して、1, 1-ジメチル-
2-(4-ニトロフェニル) エチルアミン 1/2 硫酸塩を 8.2 g 得た。この化合物 6 g のエタノール (6.0 ml) 懸濁液に、5 N 水酸化ナトリウム水
溶液 8 ml、ヒドラジン-水和物 1.5 g を順次加え、氷冷下でラネーニッ
ケル (50% 水懸濁液) 6 ml を滴下し、室温にて 5 分間攪拌後、ヒドラジ
20 シ-水和物 0.7 g を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。セライト濾過し、
エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去し、残渣を NHシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) で精製し、4-(2-アミ
ノ-2-メチルプロピル) フェニルアミン 4.0 g を得た。この化合物 1 g
を水 2.0 ml に溶解し、濃硫酸 1.3 ml を加え、氷冷下で亜硝酸ナトリウ
25 ム 4.80 mg の水 (3 ml) 溶液を 10 分間で滴下し、そのまま 40 分間攪

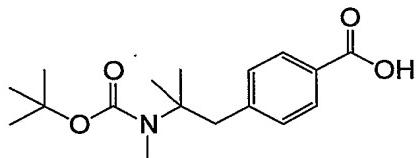
拌した。よう化ナトリウム 4. 6 g の水 (4 m 1) 溶液を 4 分間で滴下し、室温で 2. 5 時間攪拌した。氷冷下、濃アンモニア水で反応液を中和し、酢酸エチルで抽出後、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) で精製して得た 2-(4-ヨードフェニル)-1, 1-ジメチルエチルアミン 1. 4 g を用い、上記製造例 1 9 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1. 8 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.24 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.93 (s, 2H), 4.22 (brs, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.58 (d, 2H).

10

製造例 2 1 2

4-[2-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-2-メチルプロピル] 安息香酸



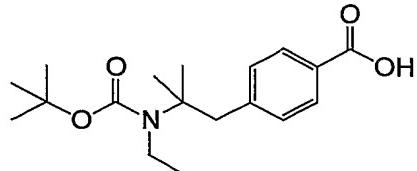
15 tert-ブチル [2-(4-ヨードフェニル)-1, 1-ジメチルエチル] カルバメート 1. 4 g と、よう化メチル 2 m 1 から、実施例 7 1 の合成法に準じて合成した、tert-ブチル [2-(4-ヨードフェニル)-1, 1-ジメチルエチル] メチルカルバメート 1. 5 g を用い、上記製造例 5 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 790 mg 得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.33 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 12.76 (brs, 1H).

製造例 2 1 3

4-[2-(tert-ブトキシカルボニルエチルアミノ)-2-メチルプロ

ロピル] 安息香酸

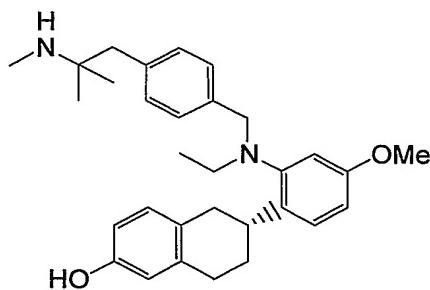


t e r t - ブチル [2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチル] カルバメート 2 g と、よう化エチル 4 m l から、実施例 7 1 の合成法に準じて合成した、t e r t - ブチル [2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチル] メチルカルバメート 2 g を用い、上記製造例 5 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 . 3 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.65 (t, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.85 (q, 2H), 3.15 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 12.77 (brs, 1H).

実施例 8 2 2

(R) - 6 - {2 - {エチル - [4 - (2 - メチル - 2 - メチルアミノプロピル) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テ 15 トライドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトライドロナフタレン - 2 - イル エステル 100 m g と、4 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニルメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル] 安息香酸 120 m g から、製造例 8 6 の合成法に準じて合成

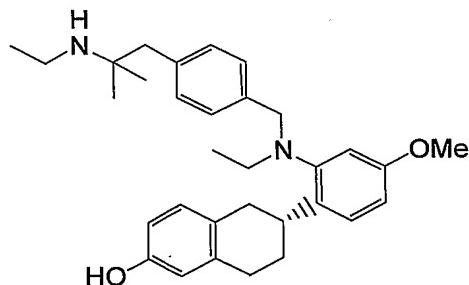
した、ピバリン酸 $6 - \{ 2 - \{ \{ 4 - [2 - (t e r t - b u t o x i c a l b o n y l) - 2 - m e t h y l p r o p i l] \text{ベンジル} \} \text{エチルアミノ} \} - 4 - m e t o x y f e n y l \} - 5 , 6 , 7 , 8 - \text{テトラヒドロナフタレン}-2-\text{イル エステル}$ 9.7 mg から、上記実施例 215 及び実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.8 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (s, 6H), 0.95 (t, 3H), 1.50–1.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.56–2.61 (m, 2H), 2.68–2.77 (m, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 6.45–6.51 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.75–6.82 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass: 473 [M⁺+H]

実施例 823

(R) – 6 – { 2 – { エチル – [4 – (2 – エチルアミノ – 2 – メチルプロピル) ベンジル] アミノ } – 4 – メトキシフェニル } – 5 , 6 , 7 , 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



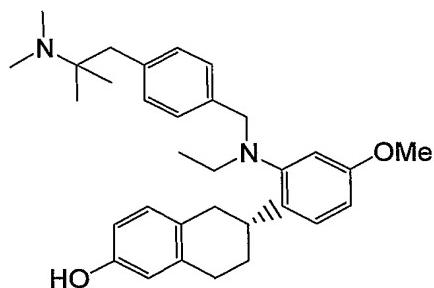
ピバリン酸 (R) – 6 – (2 – エチルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5 , 6 , 7 , 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 1.00 m g と、4 – [2 – (tert – b u t o x i c a l b o n y l) – 2 – m e t h y l p r o p i l] 安息香酸 1.25 mg から、製造例 86 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 $6 - \{ 2 - \{ \{ 4 - [2 - (t e r t - b u t o x i c a l b o n y l) - 2 - m e t h y l p r o p i l] \text{ベンジル} \} \text{エチルアミノ} \} - 4 - m e t o x y f e n y l \} - 5 , 6 , 7 , 8 - \text{テトラヒドロナフタレン}-2-\text{イル エステル}$

ルエチルアミノ) - 2-メチルプロピル] ベンゾイル} エチルアミノ} - 4
-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 9 4 mg から、上記実施例 2 1 5 及び実施例 3 3 7 の合成法に
準じて合成し、標題化合物を 5 5 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.98 (t,
3H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 6H), 2.68-2.76
(m, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (d, 1H),
4.00 (d, 1H), 6.44-6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.98
(d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).
- 10 ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 8 2 4

- (R) - 6 - {2 - {[4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル) ベ
ンジル] エチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テト
15 ラヒドロナフタレン-2-オール



- ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 100 m
g と、4 - [2 - (tert-ブキカルボニルメチルアミノ) - 2-メ
20 チルプロピル] 安息香酸 120 mg から、製造例 8 6 の合成法に準じて合成
した、ピバリン酸 6 - {2 - {{4 - [2 - (tert-ブキカルボニ
ルメチルアミノ) - 2-メチルプロピル] ベンゾイル} エチルアミノ} - 4

－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル 6.7 mg から、上記実施例 3.3.7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.8 mg 得た。

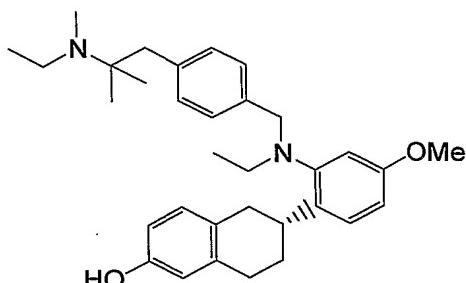
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (s, 6H), 0.88 (t, 3H), 1.51–1.60 (m, 1H), 1.61–1.74 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.52–2.62 (m, 4H), 2.69–2.78 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.47–3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 6.46–6.52 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.75–6.83 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

10

実施例 8.2.5

(R)－6－{2－{エチル－{4－[2－(エチルメチルアミノ)－2－メチルプロピル]ベンジル}アミノ}－4－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－オール



15

ピバリン酸 (R)－6－(2－エチルアミノ－4－メトキシフェニル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル 1.00 mg と、4－[2－(tert-ブキカルボニルエチルアミノ)－2－メチルプロピル] 安息香酸 1.25 mg から、製造例 8.6 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 6－{2－{4－[2－(tert-ブキカルボニルエチルアミノ)－2－メチルプロピル]ベンジル}エチルアミノ}－4－メトキシフェニル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イ

ル エステル 6 9 m g から、上記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 9 m g 得た。

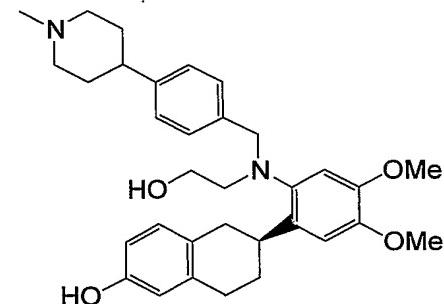
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (s, 6H), 0.88 (t, 3H), 0.97 (t, 3H), 1.51–1.60 (m, 1H), 1.61–1.74 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.46 (q, 2H), 5 2.52–2.61 (m, 4H), 2.69–2.78 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 6.46–6.52 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76–6.82 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

10

実施例 8 2 6

(S) – 6 – { 2 – { (2 – ヒドロキシエチル) – [4 – (1 – メチルピペリジン – 4 – イル) ベンジル] アミノ} – 4 , 5 – ジメトキシフェニル } – 5 , 6 , 7 , 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



15

ピバリン酸 (S) – 6 – [2 – (エトキシカルボニルメチルアミノ) – 4 , 5 – ジメトキシフェニル] – 5 , 6 , 7 , 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 9 0 m g 及び 4 – (4 – カルボキシフェニル) ピペリジン – 1 – カルボン酸 t e r t – ブチルエステル 8 8 m g から、上記製造例 8 6 及び実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3 7 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.75–1.89 (m, 4H), 2.10–2.20 (m, 2H),

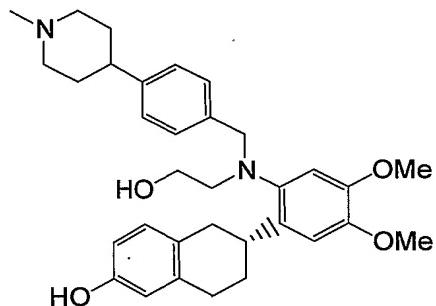
2.37–2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.60–2.83 (m, 4H), 3.00–3.19 (m, 4H),
 3.45–3.60 (m, 4H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.93
 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 6.57–6.59 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (s, 1H),
 6.85–6.87 (m, 1H), 6.98–7.08 (m, 4H).

5 ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 8 2 7

(R) – 6 – {2 – {(2 – ヒドロキシエチル) – [4 – (1 – メチルピペリジン – 4 – イル) ベンジル] アミノ} – 4, 5 – ジメトキシフェニル} – 5,

10 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



ピバリン酸 (R) – 6 – [2 – (エトキシカルボニルメチルアミノ) – 4、5 – ジメトキシフェニル] – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 3.9 mg 及び 4 – (4 – カルボキシフェニル) ピペリジン – 1 – カルボン酸 t e r t – ブチルエステル 3.8 mg から、上記製造

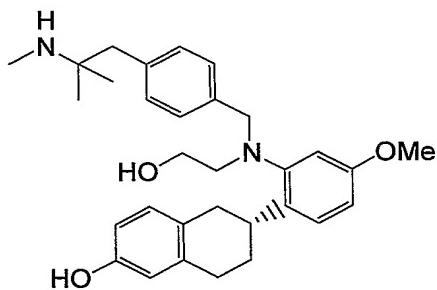
15 例 8 6 及び実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.5 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.75–1.89 (m, 4H), 2.10–2.20 (m, 2H),
 2.37–2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.60–2.83 (m, 4H), 3.00–3.19 (m, 4H),
 3.45–3.60 (m, 4H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.93
 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 6.57–6.59 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (s, 1H),
 6.85–6.87 (m, 1H), 6.98–7.08 (m, 4H).

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 8 2 8

(R) - 6 - { 2 - { (2 - ヒドロキシエチル) - [4 - (2 - メチル - 2 - メチルアミノプロピル) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



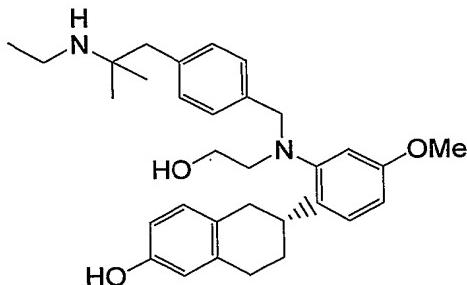
ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 5.0 mg 及び 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル] 安息香酸 5.3 mg から、上記製造例 8 6 の合成法に準じ、ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - { { 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) - 2 - メチルプロポキシ] ベンゾイル } エトキシカルボニルメチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 6.0 mg を得た。その 3.6 mg を上記実施例 215 及び実施例 337 の合成法に付し、標題化合物を 1.5 mg 得た。

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

20 実施例 8 2 9

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - エチルアミノ - 2 - メチルプロピル) ベンジル] - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 ,

6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

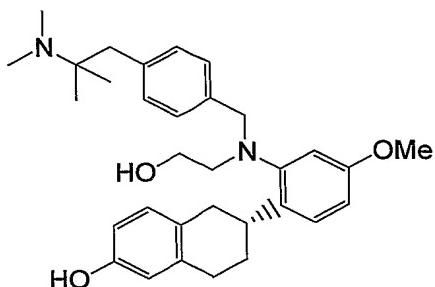


ピバリン酸 (R)-6-[2-(エトキシカルボニルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 5.0 mg 及び 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルエチルアミノ)-2-メチルプロピル] 安息香酸 5.5 mg から、上記製造例 8 6 の合成法に準じ、ピバリン酸 (R)-6-{2-[{4-[2-(tert-ブトキシカルボニルエチルアミノ)-2-メチルプロポキシ]ベンゾイル}エトキシカルボニルメチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 10 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 4.5 mg を得た。その 2.7 mg を上記実施例 215 及び実施例 337 の合成法に付し、標題化合物を 5.0 mg 得た。

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

15 実施例 830

(R)-6-{2-[{4-(2-ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル}ベンジル]-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

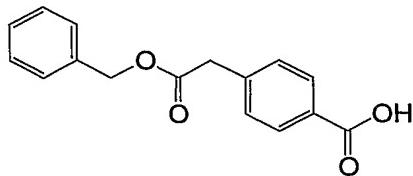


ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 5.0 mg 及び 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル] 安息香酸 5.3 mg から、上記製造例 8 6 の合成法に準じ、ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - {{4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) - 2 - メチルプロポキシ] ベンゾイル} エトキシカルボニルメチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 6.0 mg を得た。その 2.4 mg を上記実施例 337 の合成法に付し、標題化合物を 3.8 mg 得た。

ESI-Mass: 503 [M⁺+H]

製造例 214

4 - ベンジルオキシカルボニルメチル安息香酸



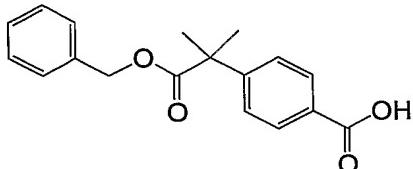
(4 - ホルミルフェニル) 酢酸 1 g と、ベンジルアルコール 7.30 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成した、ベンジル (4 - ホルミルフェニル) アセテート 1.4 g から、上記製造例 53 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 3.84 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.39

(m, 5H), 7.39 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 12.90 (brs, 1H).

製造例 215

4-(1-ベンジルオキシカルボニル-1-メチルエチル) 安息香酸



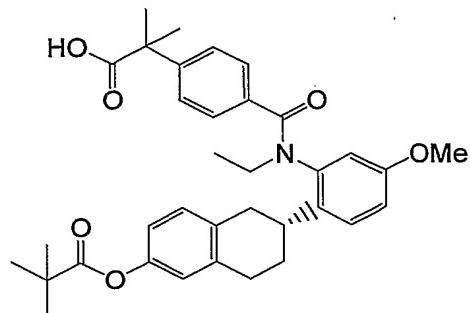
5

4-ベンジルオキシカルボニルメチル安息香酸 1. 5 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、塩化オキサリル 0. 9 ml を滴下した。室温で 1. 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、2-(トリメチルシリル) エタノール 2. 5 ml、ピリジン 5 ml を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、4-ベンジルオキシカルボニルメチル安息香酸 2-(トリメチルシリル) エチルを 1. 9 g 得た。この化合物 520 mg から、上記製造例 181 及び実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 246 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.54 (s, 6H), 5.10 (s, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 12.91 (brs, 1H).

20 製造例 216

(R)-2-{4-[{2-[6-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-5-メトキシフェニル} エチルカルバモイル} フェニル}-2-メチルプロピオン酸



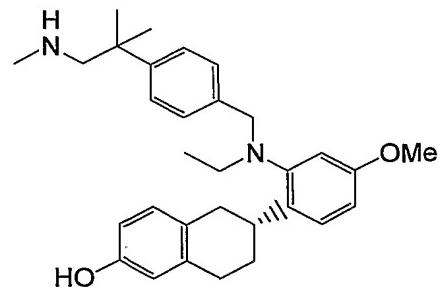
ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 1.41 m
g と、4 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - メチルエチル) 安息香酸
5 1.40 mg から、上記製造例 8.6 及び実施例 2.2 の合成法に準じて合成し、
標題化合物を 2.00 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.05-1.78 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.49
(s, 1.5H), 1.50 (s, 1.5H), 1.54 (s, 3H), 1.78-1.90 (m, 0.5H), 2.25-2.40
(m, 0.5H), 2.56-2

9.2 (m, 4H), 3.75-4.09 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.65-6.88 (m, 5H), 6.94-7.06
(m, 2H), 7.11-7.30 (m, 3H).

実施例 8.3.1

(R) - 6 - {2 - {[4 - (1, 1 -ジメチル - 2 - メチルアミノエチル)
15 ベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テ
トラヒドロナフタレン - 2 - オール



(R) - 2 - {4 - {[2 - [6 - (2, 2 - ディメチルプロピルアミノ)フェニル] - 2 - メチルヘキサヒドロナフタレン - 1 - カルボキシル - 2 - メチルプロピル]アミノ} - 2 - ヘキサヒドロナフタレン - 1 - カルボキシル}

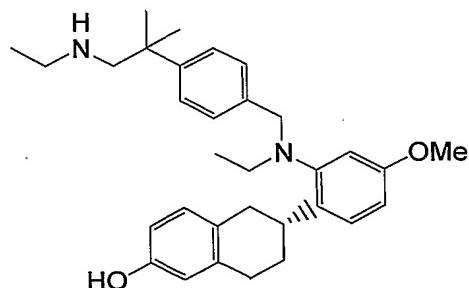
—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン-2-イル]—5-メトキシフェニル}エチルカルバモイル}フェニル}—2-メチルプロピオニ酸4.0mgと、メチルアミン塩酸塩1.0mgから、上記実施例806の合成法に準じて合成し、標題化合物を1.3mg得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.64–1.82 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.63–2.87 (m, 6H), 2.91 (q, 2H), 3.61–3.72 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 6.56–6.62 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.16–7.24 (m, 4H).
ESI-Mass: 473 [M⁺+H]

10

実施例832

(R)—6—{2—{エチル—[4—(2—エチルアミノ—1, 1—ジメチルエチル)ベンジル]アミノ}—4—メトキシフェニル}—5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

(R)—2—{4—{2—[6—(2, 2—ジメチルプロピオニルオキシ)
—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン-2-イル]—5—メトキシフェニル}エチルカルバモイル}フェニル}—2—メチルプロピオニ酸4.0mgと、エチルアミン塩酸塩1.2mgから、上記実施例806の合成法に準じて合成し、標題化合物を2.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.00 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.63–1.81 (m, 2H), 2.57 (q, 2H), 2.63–2.87 (m, 6H), 2.91 (q, 2H),

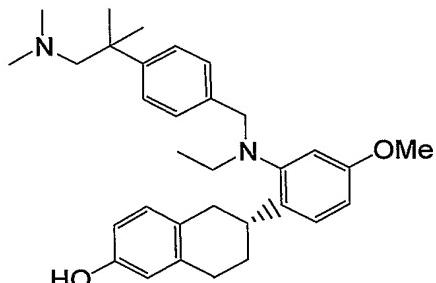
3.62–3.72 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 6.56–6.60 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.16–7.33 (m, 4H).

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

5

実施例 8 3 3

(R)–6–{2–{[4–(2–ジメチルアミノ–1, 1–ジメチルエチル)ベンジル]エチルアミノ}–4–メトキシフェニル}–5, 6, 7, 8–テトラヒドロナフタレン–2–オール



10

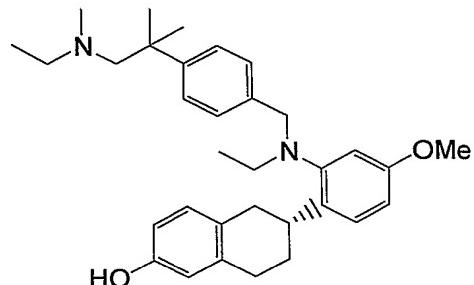
(R)–2–{4–{[2–[6–(2, 2–ジメチルプロピオニルオキシ)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロナフタレン–2–イル]–5–メトキシフェニル]エチルカルバモイル}フェニル}–2–メチルプロピオン酸 4.0 mg と、ジメチルアミン塩酸塩 1.2 mg から、上記実施例 8 0 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.3 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.70–1.82 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.44 (s, 2H), 2.65–2.85 (m, 4H), 2.89 (q, 2H), 3.64–3.73 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.58–6.62 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 2H).

ESI-Mass; 487 [M⁺+H]

実施例 8 3 4

(R) - 6 - {2 - {エチル - [4 - (2 - エチルメチルアミノ - 1, 1 - ジメチルエチル) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



5

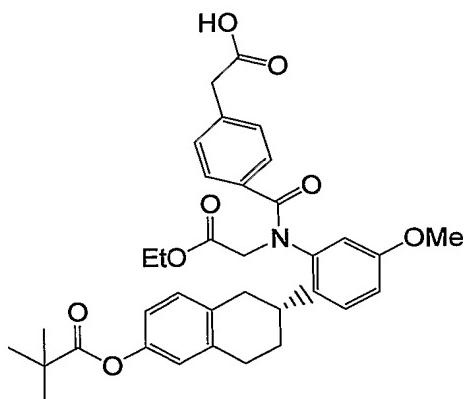
(R) - 2 - {4 - {{2 - [6 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 5 - メトキシフェニル} エチルカルバモイル} フェニル} - 2 - メチルプロピオン酸 4.0 mg と、エチルメチルアミン 1.5 mg から、上記実施例 8 0 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.6 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 0.92 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.28 (q, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 2.89 (q, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.59-6.63 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 2H).

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

製造例 2 1 7

ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - カルボキシメチルベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル



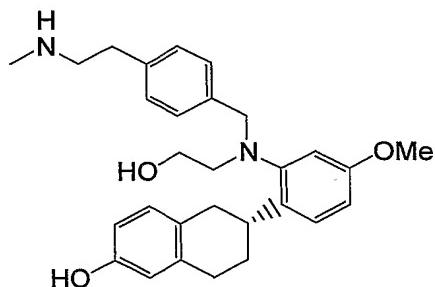
ピバリン酸 (R) - 6 - [2 - (エトキシカルボニルメチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 150 mg 及び 4 - ベンジルオキシカルボニルメチル安息香酸 138 mg から、上記製造例 154 の合成法に準じて、ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4 - ベンジルオキシカルボニルメチルベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 200 mg を得た。これを、メタノール 5 mL に溶解し、10% パラジウム - 炭素 40 mg の存在下、常温常圧にて 2 時間接触還元に付した。セライトで濾過後減圧下濃縮し標題化合物を 170 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.14 (t, 1.5H), 1.21 (t, 1.5H), 1.29 (s, 9H), 1.50-1.88 (m, 2H), 2.41-3.07 (m, 5H), 3.52 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.71 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 4.04-4.20 (m, 2H), 4.32 (d, 0.5H), 4.33 (d, 0.5H), 4.55 (d, 0.5H), 4.57 (d, 0.5H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.95-7.40 (m, 2H), 7.09-7.23 (m, 4H).

実施例 835

(R) - 6 - {2 - {(2 - ヒドロキシエチル) - [4 - (2 - メチルアミノエチル) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロナフタレン-2-オール



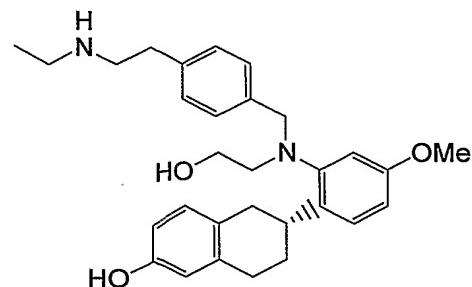
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エトキシカルボニルメチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
5 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.6 mg と、メチルアミン塩酸塩 1.4 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.59-1.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H),
2.60-2.89 (m, 8H), 3.10-3.14 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 3H), 3.78 (s, 3H),
10 3.99 (s, 2H), 6.56-6.60 (m, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.85 (d, 1H),
7.04-7.09 (m, 4H), 7.13 (d, 1H).

ESI-Mass; 461 [M⁺+H]

実施例 836

15 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - エチルアミノエチル) ベンジル] - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.6 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.0 mg 得た。

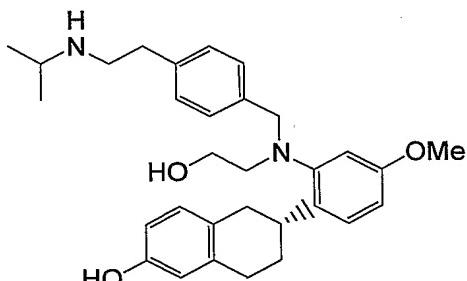
5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.12 (t, 3H), 1.55-1.85 (m, 4H), 2.59-2.92 (m, 8H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.56-6.60 (m, 2H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.05-7.07 (m, 4H), 7.13 (d, 1H).

ESI-Mass; 475 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

10

実施例 837

(R) - 6 - { 2 - { (2 - ヒドロキシエチル) - [4 - (2 - イソプロピルアミノエチル) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



15

ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.6 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 9.4 mg 得た。

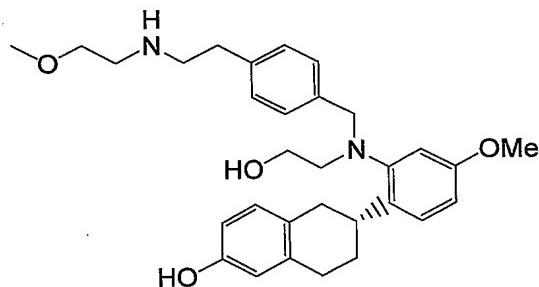
20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (d, 6H), 1.60-1.79 (m, 3H), 2.55-2.92 (m, 9H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.71-6.77 (m, 2H),

6.84 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 4H), 7.13 (d, 1H).

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 8 3 8

5 (R) - 6 - {2 - {(2-ヒドロキシエチル) - {4 - [2 - (2-メトキシエチルアミノ) エチル] ベンジル} アミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



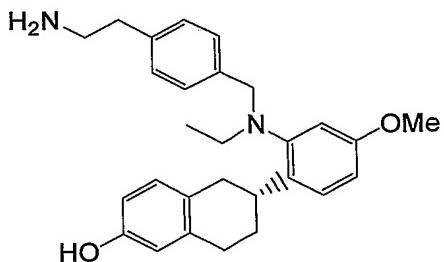
10 ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - [(4-カルボキシメチルベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.6 mg から、上記実施例 8 0 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.0 mg 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.67-1.80 (m, 3H), 2.55-2.90 (m, 11H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 5H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.56-6.62 (m, 2H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 4H), 7.13 (d, 1H).

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

実施例 8 3 9

20 (R) - 6 - {2 - {[4 - (2-アミノエチル) ベンジル] エチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

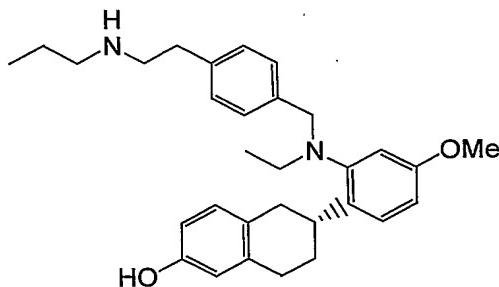


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.1 mg と、アンモニア - クロロホルム飽和溶液 0.1 ml から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 0.7 mg 得た。

ESI-Mass: 431 [M⁺+H]

実施例 840

(R) - 6 - { 2 - {エチル - [4 - (2 - プロピルアミノエチル) ベンジル] アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



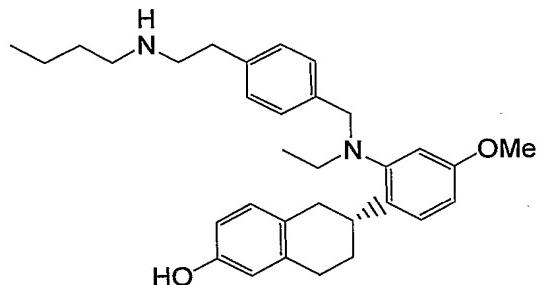
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.1 mg と、プロピルアミン 5.5 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.6 mg 得た。

ESI-Mass: 473 [M⁺+H]

実施例 8 4 1

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ブチルアミノエチル) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレ

5 シ - 2 - オール



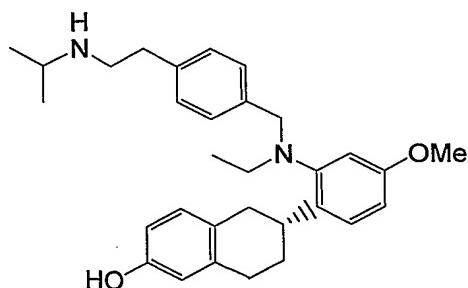
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.1 mg と、ブチルアミン 6.8 mg から、上記

10 実施例 8 0 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.6 mg 得た。

ESI-Mass: 487 [M⁺+H]

実施例 8 4 2

(R) - 6 - { 2 - { エチル - [4 - (2 - イソプロピルアミノエチル) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチ

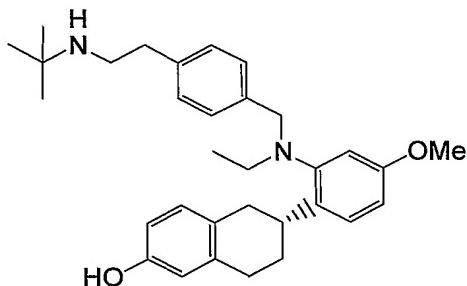
ルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.1 mg と、イソプロピルアミン 5.5 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.6 mg 得た。

ESI-Mass: 473 [M⁺+H]

5

実施例 843

(R) -6-{2-[4-(2-tert-ブチルアミノエチル)ベンジル]エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

ピバリン酸 (R) -6-{2-[4-(カルボキシメチルベンジル)エチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 3.1 mg と、tert-ブチルアミン 6.8 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.6 mg 得た。

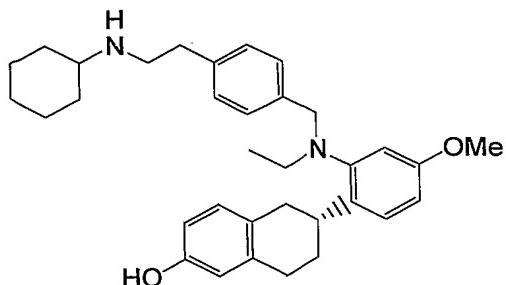
15

ESI-Mass: 487 [M⁺+H]

実施例 844

(R) -6-{2-[4-(2-シクロヘキシリアミノエチル)ベンジル]エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

20

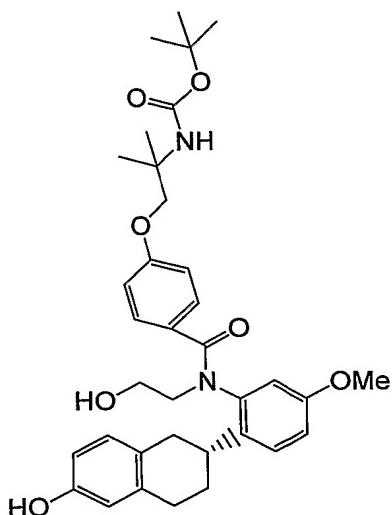


ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [(4 - カルボキシメチルベンジル) エチルアミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3.1 mg と、シクロヘキシリジンアミン 9.3 mg から、上記実施例 806 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.6 mg 得た。

ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

製造例 2.1.8

t e r t - ブチル (R) - { 2 - { 4 - { (2 - ヒドロキシエチル) - [2 - (6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル } フェノキシ } - 1, 1 - ジメチルエチル } カルバメート



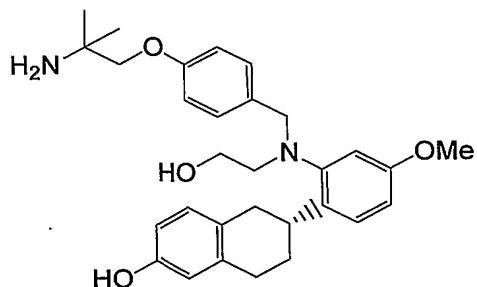
ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - t e r t - ブトキシカルボ

ニルアミノー2-メチルプロポキシ)ベンジル]エトキシカルボニルメチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 9.3 mg のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液に水素化ホウ素リチウム 0.85 mg を加え室温で 2 時間攪拌した。メタノール 10 滴を加え 30 分間攪拌後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を 3 滴加えクロロホルムで抽出した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 4.6 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.62-1.81 (m, 2H), 2.08 (brs, 1H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.74 (brs, 1H), 4.95 (brs, 1H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.72-6.76 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.13 (d, 1H).

15 実施例 8 4 5

(R)-6-{2-[4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)ベンジル]- (2-ヒドロキシエチル)アミノ}-4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



20 t e r t -ブチル (R)-{2-[4-[(2-ヒドロキシエチル)-[2-(6-ヒドロキシ-1、2、3、4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-5-メトキシフェニル]カルバモイル]フェノキシ}-1、1-ジメチル

エチル}カルバメート4.6m gから、上記実施例215の合成法に準じて、
標題化合物を3.2m g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.25 (s, 6H), 1.65-1.87 (m, 2H),
2.46-2.71 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.43-3.59 (m,
5 3H), 3.65 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.56-6.60 (m, 2H),
6.72-6.76 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H).

ESI-Mass: 491 [M⁺+H]

10

(薬理試験例)

試験例1 [インビトロエストロゲンレセプター結合アッセイ]

15 インビトロエストロゲンレセプター結合アッセイを使用して、本発明にかかる化合物のエストロゲンレセプター結合親和性を測定した。かかる結合親和性とは、本発明にかかる化合物が牛子宮由来のエストロゲンレセプターから [³H]-エストラジオールを駆逐する能力を測定するものである。このアッセイで使用した材料は次のものである：（1）アッセイ緩衝液は、1 mM デチオスレイトル (DTT)、1 mM EDTA、10% Glycerol を含有する 20 mM Tris/HCl
20 (pH 7.5) を；（2）放射性リガンドはアマシャム ライフサイエンス (Amersham LIFE SCIENCE) から購入した [³H]-エストラジオールを；（3）コールドリガンドはシグマ (Sigma) から購入したジエチルスチルベストロールを；（4）牛子宮由来エストロゲンレセプターを使用した。

試験される化合物は 10% DMSO 溶液として調製した。[³H]-エストラジオールは、終濃度が 1 nM になるようにアッセイ緩衝液に溶解した。牛子宮由来エストロゲンレセプターは、総タンパク質量として 10~20 μg が各アッ

セイウェル中に存在するようにアッセイ緩衝液で希釈した。微量滴定プレートを使用して、各アッセイウェル中に $10 \mu\text{l}$ のコールドジエチルスチルベストロール（非特異的結合）又は化合物溶液、 $10 \mu\text{l}$ の [^3H] -エストラジオール及び $80 \mu\text{l}$ の牛子宮由来エストロゲンレセプター溶液を添加した。各プレートは総結合、非特異的結合及び種々の濃度の化合物を含有している。プレートは室温で 1 時間インキュベートした。次いで、結合反応は、アッセイ緩衝液中 2% チャコールデキストラン $100 \mu\text{l}$ を添加して混合、室温で 10 分間インキュベートすることによって終了した。これらの混合物は遠心し、その上清は液体シンチレーションカウンターを使用して放射能を評価した。特異的結合は、非特異的結合 dpm (牛子宮由来エストロゲンレセプター、放射性リガンド及び過剰のコールドリガンドを含有する反応混合物を遠心分離した上清に残存するカウント) を総結合 dpm (牛子宮由来エストロゲンレセプター、放射性リガンドだけを含有する反応混合物を遠心分離した上清に残存するカウント) から差し引いて計算した。化合物の有効能力は K_i 値によって評価した。 K_i 値は以下の計算式 $K_i = IC_{50} / (1 + (C/K_d))$ に従って求めた。ここで、 IC_{50} 値（総特異的 [^3H] -エストラジオールの結合を 50% 阻害するに必要な化合物濃度）とは種々の濃度の化合物存在下における特異的結合を測定し、総特異的結合に対する結合パーセントを計算し縦軸に、化合物濃度（対数目盛り）を横軸にプロットして求めた値であり、 C は反応混合物中の [^3H] -エストラジオール濃度、 K_d は [^3H] -エストラジオールの解離定数である。 K_d は Scatchard 解析により求めた。すなわち、種々の濃度の [^3H] -エストラジオールを用い測定した総特異的結合 [^3H] -エストラジオール濃度を横軸に、総特異的結合 [^3H] -エストラジオール濃度をリセプターと結合していない [^3H] -エストラジオール濃度で除した値を縦軸にプロットし、得られた直線の傾きの逆数のマイナス値を K_d とした。

[結果]

比較例として、公知の選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるタモキシフエンを使用した。本発明にかかる化合物について、エストロゲンレセプター結合親和性の結果を以下に示す（表1）。

表1

実施例番号	エストロゲンレセプター結合親和性 : K _i (nM)	実施例番号	エストロゲンレセプター結合親和性 : K _i (nM)
8	0.64	298	13
15	60	305	8.6
21	47	311	5.1
44	21	319	1.6
45	8.4	322	3.1
48	13	327	42
54	32	329	94
55	84	338	22
113	1.6	343	31
130	8.2	349	16
177	18	357	8.2
179	9	379	1.1
183	18	367	1.8
188 (R)	1.2	373	5
190 (R)	1	618	2.9
228	2.3	741	0.2
255	1.4	774	10
259	2.8	776	6.3

293	32	791	9.8
295	17	比較例	140

試験例 2 [MCF-7 増殖分析]

試験例 2 は、化合物の生殖系における細胞のエストロゲンアゴニストおよびアンタゴニスト活性を決定するものである。アゴニスト活性が高くなるほど生殖系において好ましくないことを示すものである。一方アンタゴニスト活性は、化合物がホルモン依存性の癌、特に乳癌の処置に対して効果があるということを示す。本試験は以下の手順により行った。MCF-7 胸腺癌細胞を、10%（体積／体積）ウシ胎児血清（FBS）、L-グルタミン（2 mM）、ピルビン酸ナトリウム（1 mM）、非必須アミノ酸（0.1 mM）及び抗生素質—抗真菌剤（培地の 1/50 量、ギブコ）を添加した MEM（最小必須培地、フェノールレッドフリー、ギブコ）（保存培地）中で保存した。分析の 5 日前、MCF-7 細胞を、10% FBS の代わりに、10% のチャコールでストリップしたウシ胎児血清（ charcoal-FBS）を添加した保存培地（分析培地）と交換し、細胞中に蓄えられているステロイドを放出させた。分析培地に交換して 24 時間後、MCF-7 細胞を細胞分離培地（トリプシン-EDTA 溶液、ギブコ）を用いて保存フラスコから取り出した。細胞を分析培地で 1 回洗浄し、分析培地を用いて 50,000 細胞/m² の培地溶液を調整した。96 ウェル平底マイクロカルチャーに調整した培地溶液を 1 ウェルあたり 100 μl（細胞数 5,000）ずつ加え、5% CO₂ のインキュベーター中、37°C で 24 時間培養して、細胞を移植後に付着させ平衡させた。分析培地を用いて薬物又は希釀剤対照としてのジメチルスルフォキシド（DMSO）の連続希釀をし、マイクロカルチャーに薬物/DMSO 溶液をそれぞれのウェルに 10 μl ずつ添加した後、10 μl の分析培地、もしくは 10 μl の 120 pM 17β-エストラジオール分析培地溶液を加

えて、各ウェルの最終の体積を $120\mu\text{l}$ にした。5%CO₂のインキュベーター中、37°Cでさらに72時間培養した。培養後、MTT法にて細胞増殖を検査した。マイクロカルチャーに8mg/mlのMTT溶液(MTTをリン酸食塩水バッファーで溶解)を $10\mu\text{l}$ /ウェル加えて5%CO₂のインキュベーター中、37°Cで30分間培養した。その後、細胞によってMTTが還元されて生じたホルマザン結晶を、マイクロカルチャーに溶解バッファー(400g/mlのSDS水溶液50%/ジメチルフルムアミド50%)を $10\mu\text{l}$ /ウェル加え、遮光下で4時間以上放置して溶解させた。マイクロカルチャーの各ウェルについて溶解したホルマザン結晶による吸光度(590nm)を測定した。

本発明にかかる化合物を上記の試験において評価した結果を以下に示す(表2)。比較例としては、試験例1と同様、公知の選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるタモキシフェンを使用した。アゴニスト活性は希釈剤対照の増殖率を100とし、 17β -エストラジオール1nMの増殖率を200として、試験化合物100nMの増殖率を換算した値である。アンタゴニスト活性は 17β -エストラジオール10pMと試験化合物を共存させて培養した時の50%増殖阻害に必要な試験化合物濃度(IC₅₀)を測定した値である。

表2

実施例番号	アゴニスト活性： 増殖率(試験化合物100nM)	アンタゴニスト活性： IC50 (nM)
190	124	7.95
228	101	2.62
255	106	1.4

950

259	103	4. 12
618	96	2. 9
741	98	2. 06
比較例	133	86. 1

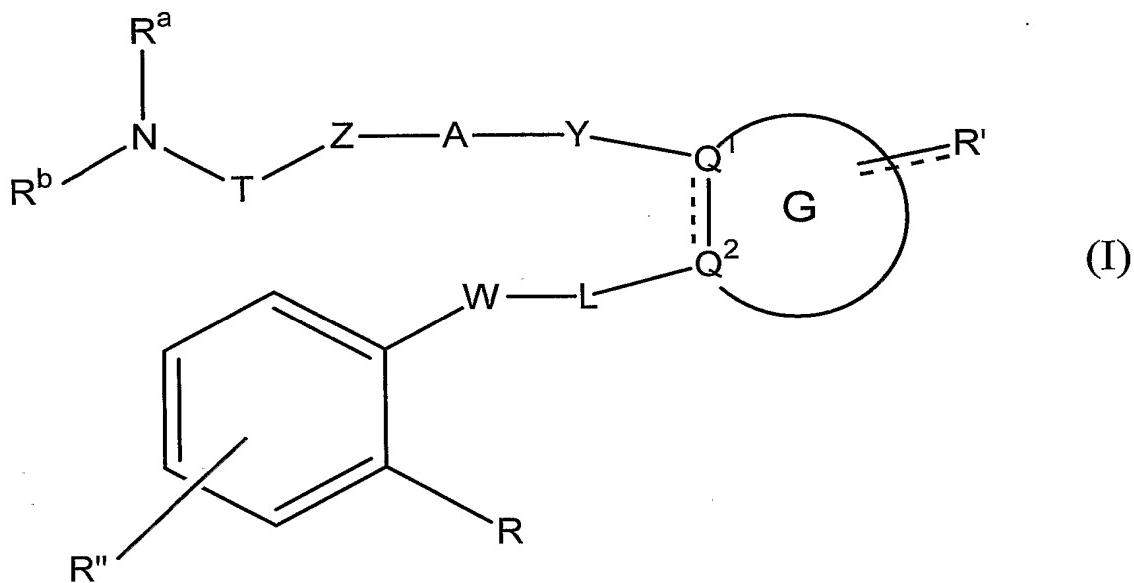
産業上の利用可能性

以上の結果より、本発明にかかる化合物はエストロゲンレセプターに対し高い親和性を有し、かつ、生殖系の細胞においては好ましくない作用を示さ

5 ないことが確認された。さらに、本発明にかかる化合物はホルモン依存性の癌の治療に対して有効であることが確認された。従って、本発明は、強力な選択的エストロゲン受容体モジュレーター活性を有する新規の化合物を提供し、本発明にかかる化合物はエストロゲンに起因する疾患の予防および治療薬として、極めて有用である。

請求の範囲

1. 下記の式 (I)



5 [式中、Tは、単結合、置換基を有していてもよいC 1—C 4アルキレン基、
置換基を有していてもよいC 2—C 4アルケニレン基、または置換基を有し
ていてもよいC 2—C 4アルキニレン基を示す；

(I-1)

式(I-1)は、単結合または二重結合を示す；

10 Aは、単結合、置換基を有していてもよい二価の5～14員ヘテロ環式基、
置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリーレン基、置換基を有して
いてもよい二価のC 3—C 14炭素環式基、または置換基を有していてもよ
いC 6—C 14アリーレン基を示す；

Yは、単結合、または—(CH₂)₁—V—(CH₂)_k—{Vは、単結合、
—(CR^fR^g)_g—、—O—、—S—、—S(=O)—、—SO₂—、—SO₂NR^c—、
—NR^cSO₂—、—C(=O)—、—C(=O)O—、—OC(=O)NR^c—、
—OC(=O)SO₂NR^c—、—OC(=O)SO₂NR^cNR^d—}、

O) -、 -NR^c-、 -NR^c-C(=O)-、 -C(=O)-NR^c-、 -NR^c-C(=O)O-、 -OC(=O)-NR^c- (R^cは、 水素原子、 置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、 置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、 置換基を有していてもよいC2-C7アシル基、 置換基を有していてもよいC6-C14アリール基、 置換基を有していてもよい5~14員ヘテロアリール基、 置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、 もしくは置換基を有していてもよい5~14員ヘテロ環式基を示すか、 またはAが単結合以外である場合、 R^dは、 Aと一緒になってヘテロ原子を1~2個含む5~8員環を形成してもよい。R^fおよびR^gはそれぞれ独立して、 水素原子、 水酸基、 ハロゲン原子、 ホルミル基、 シアノ基、 カルボキシル基、 置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、 置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、 置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、 置換基を有していてもよいアミノ基、 置換基を有していてもよいC1-C6アルキルチオ基、 置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルオキシ基、 置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルチオ基、 置換基を有していてもよいC6-C14アリール基、 または置換基を有していてもよい5~14員ヘテロアリール基を示し、 gは0~2の整数を示す。)を示し、 1およびkはそれぞれ独立して0~6の整数を示すが、 1とkとの和は0~6の整数である。}を示し；

Zは、 -(CH₂)₁、 -V'-(CH₂)_k、 -{V'}は、 単結合、 -(CR^fR^g)_g、 -、 -(CR^fR^g)_g、 -CH₂-O-、 -O-、 -S-、 -S(=O)-、 -SO₂-、 -SO₂NR^c-、 -NR^cSO₂-、 -C(=O)-、 -C(=O)-CH₂-O-、 -C(=O)O-、 -OC(=O)-、 -NR^c-、 -NR^c-C(=O)O-、 または-OC(=O)-NR^c- (R^cは、 水

素原子、置換基を有していてもよいC 1—C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2—C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 2—C 7アシル基、置換基を有していてもよいC 6—C 14アリール基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC 5—C 8シクロアルキル基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員ヘテロ環式基を示す。R^{f'}およびR^{g'}はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC 1—C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2—C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1—C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC 1—C 6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 3—C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 3—C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 6—C 14アリール基、または置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示すか、またはR^{f'}とR^{g'}とはともに一緒にになって、R^{f'}およびR^{g'}が結合している炭素原子と5～6員のスピロ環を形成してもよく、g'は0～2の整数を示す。)を示し、1'およびk'はそれぞれ独立して0～6の整数を示すが、1'とk'との和は0～6の整数である}を示し；

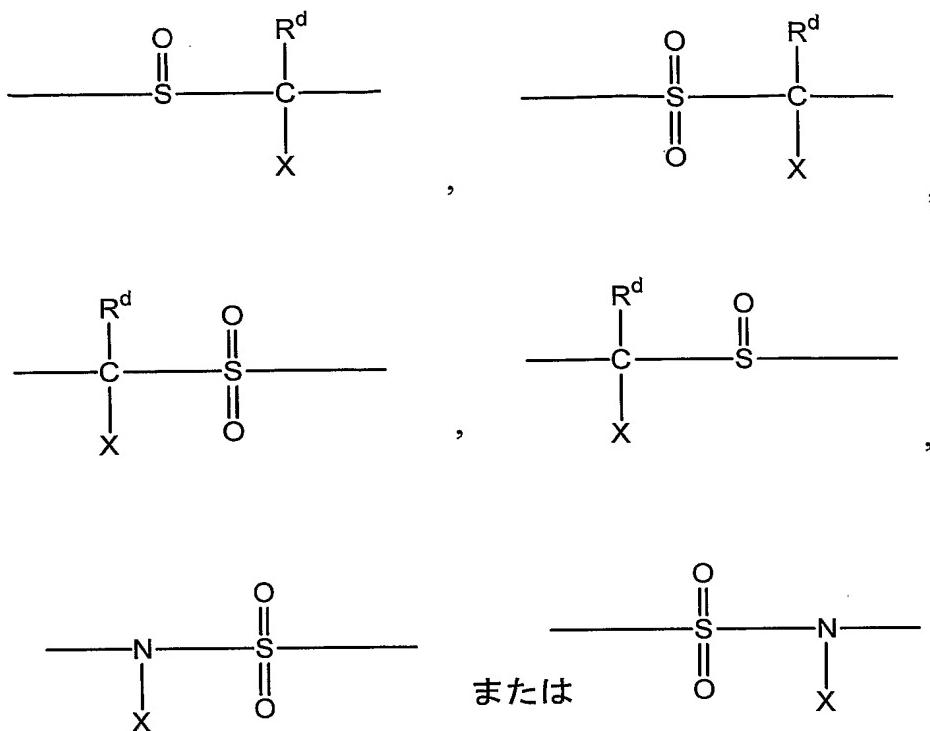
環Gは、ヘテロ原子を有していてもよい5～6員環と縮合していてもよい、フェニレン基、二価のC 5—C 6炭素環式基、5～6員ヘテロアリーレン基、または二価の5～6員ヘテロ環式基を、Q¹およびQ²とともに示し、Q¹およびQ²はそれぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し；

R^aおよびR^bは、同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC 1—C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2—C 6アルケニル基、置換基を有置いてもよいC 2—C 6アルキニル基、置換基を有置いてもよいC 3—C 8シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC 6—

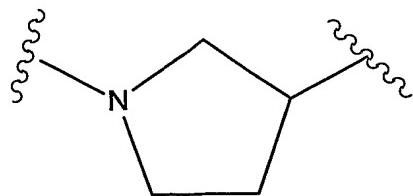
C 14アリール基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC 6～C 14アリールアルキル基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいC 1～C 6アルコキシ基、もしくは置換基を有していてもよいC 2～C 7アシル基を示すか、またはR^aおよびR^bが互いに結合する場合には、R^aおよびR^bに隣接している窒素原子とともに置換基を有してもよい4～10員の単環、二環、もしくはスピロ環を形成してもよく、R^aおよび/またはR^bがTと結合する場合には、R^aおよびR^bが結合している窒素原子とともに置換基を有していてもよい5～10員の単環もしくは二環を形成してもよく、あるいはT、Z、AおよびYがいずれも単結合の場合は、R^aまたはR^bが、環Gを構成する原子と結合して縮合環を形成してもよく；

Wは、単結合、-(CR^dR^e)_f-CHX-、-CHX-(CR^dR^e)_f-、-CR^dX-(CH₂)_q-、-CR^d=CX-、-CX=CR^d-、-C≡C-、-(CR^dR^e)_f-NX-、-NX-(CR^dR^e)_f-、-NR^d-CHX-、-CHX-NR^d-、-N=CX-、-CX=N-、-C(=O)-CR^dX-、-CR^dX-C(=O)-、-C(=O)-NX-、-NX-C(=O)-、-S-CR^dX-、-CR^dX-S-、-S-NX-、-NX-S-、-O-NX-、-NX-O-、-O-CR^dX-、-CR^dX-O-、

20 もしくは下式



を有する基（R^dおよびR^eはそれぞれ前記R^fおよびR^gと同義であり、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂—C₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—C₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃—C₈シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC₃—C₈シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₆—C₁₄アリール基、または置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示し、fは前記gと同義であり、qは0～4の整数を示す。）で表される群のいずれかの基、または下式



を有する基を示し；

R' は、1～4個のそれぞれ独立した水素原子、酸素原子、硫黄原子、水酸基(さらに保護基で保護されていてもよい)、ハロゲン原子、ホルミル基、
5 シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC
1～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2～C 6アルケニル基、
置換基を有していてもよいC 1～C 6アルコキシ基、置換基を有していても
よいアミノ基、置換基を有していてもよいC 1～C 6アルキルチオ基、置換
基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキル基、置換基を有していても
よいC 3～C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2～
10 C 7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2～C 7ア
シル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキルチオ基、置換
基を有していてもよいC 6～C 14アリール基、もしくは置換基を有してい
てもよい5～14員ヘテロアリール基を示すか、またはR' が2～4個の場
合にはR' が互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成し
てもよく、またはWが—(CR^dR^e)_f—CHX—、—CHX—(CR^dR^e)
f—、—CR^d=CX—、—CX=CR^d—、—(CR^dR^e)_f—NX—、—
15 NX—(CR^dR^e)_f—、—NR^d—CHX—、—CHX—NR^d—、—N=C
CX—、—CX=N—、—C(=O)—CR^dX—、—CR^dX—C(=O)
—、—C(=O)—NX—、—NX—C(=O)—、—S—CR^dX—、—
20 CR^dX—S—、—S—NX—、—NX—S—、—O—NX—、—NX—O
—、—O—CR^dX—、—CR^dX—O—、もしくは—CR^dX—のいずれか
の基を示す場合には、R' はXと一緒にになってヘテロ原子を1～2個含んで

いてもよい、置換基を有してもよい5～8員環を形成してもよく；

R''は、1～4個の、それぞれ独立した、水素原子、水酸基(さらに保護基で保護されていてもよい。)、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルキ

5 基、置換基を有していてもよいC2～C6アルケニル基、置換基を有して
いてもよいC1～C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、
置換基を有していてもよいC2～C7アシル基、置換基を有していてもよい
C1～C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロア
ルキル基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキルオキシ基、

10 置換基を有していてもよいC2～C7アルキルカルボニルオキシ基、置換基
を有していてもよいC3～C8シクロアルキルチオ基、置換基を有して
いてもよいC6～C14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～1
4員ヘテロアリール基を示すか、またはR''が2～4個の場合にはR''が
互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成してもよく；

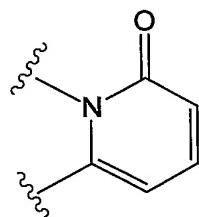
15 Rは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボ
キシル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルキル
基、置換基を有していてもよいC2～C6アルケニル基、置換基を有して
いてもよいC1～C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置
換基を有していてもよいC2～C7アシル基、置換基を有していてもよいC

20 1～C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアル
キル基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキルオキシ基、置
換基を有していてもよいC2～C7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を
有していてもよいC3～C8シクロアルキルチオ基、置換基を有して
いてもよいC6～C14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～14

25 員ヘテロアリール基を示すか、または、Wが-(CR^dR^e)_f-CHX-、
-CHX-(CR^dR^e)_f-、-CR^d=CX-、-CX=CR^d-、-(C

$R^d R^e$)_f—N X—、—N X—(C R^d R^e)_f—、—N R^d—CH X—、—C H X—N R^d—、—N=C X—、—C X=N—、—C (=O)—CR^d X—、
 —C R^d X—C (=O)—、—C (=O)—N X—、—N X—C (=O)—、
 —S—C R^d X—、—C R^d X—S—、—S—N X—、—N X—S—、—O—
 5 NX—、—N X—O—、—O—C R^d X—、—C R^d X—O—、もしくは—C R^d X—の場合には、RはXと一緒にになってヘテロ原子を1～2個含んでいいてもよい、置換基を有してもよい5～7員環を形成してもよく；
 Lは、単結合、置換基を有していてもよいC 1—C 4アルキレン基、置換基を有していてもよいC 2—C 4アルケニレン基、または置換基を有していてもよいC 2—C 4アルキニレン基を示す。]
 10 で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

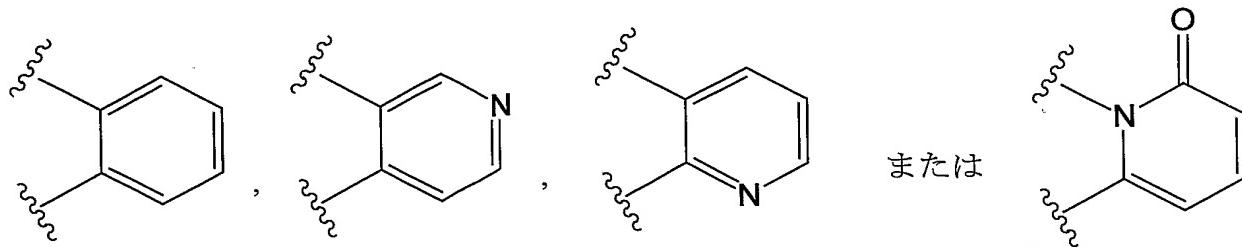
2. 環Gが、フェニレン基、ピリジレン基、ピペリジレン基、チエニレン基、シクロヘキシレン基、または下式
 15



を有する基である第1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 3. 環Gが、下式

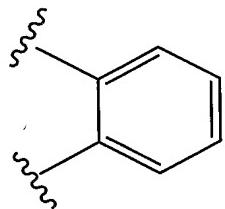
959



を有する基である第1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

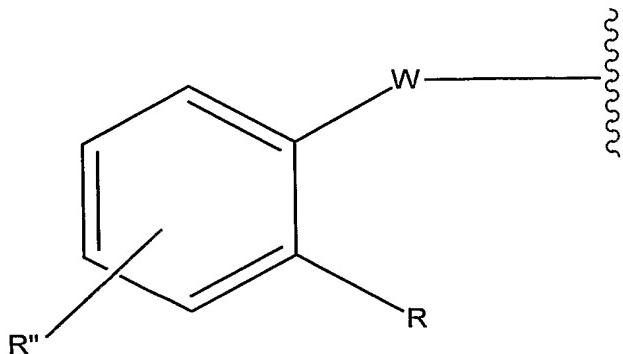
5

4. 環Gが、下式



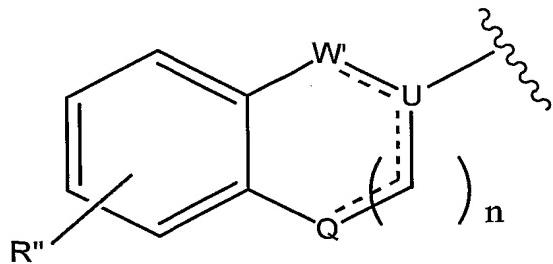
10 である第1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. 一般式(I)における下式



で表される部分構造が、下式

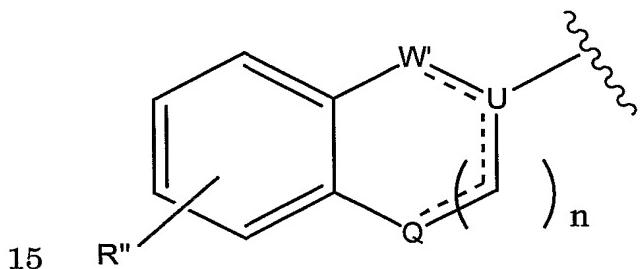
15



{式中、W'は、 $-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^d=$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^d-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ (R^d および R^e は、第1項における定義と同義であり、fは、1または2を示す。) を示し、Uは、 $>CR^{d'}-$ 、 $>C=$ 、または $>N-$ ($R^{d'}$ は前記 R^d と同義である。) を示し、Qは、 $-(CR^{d''}R^{e''})_{f''}-$ 、 $-CR^{d''}=$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{d''}-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ ($R^{d''}$ および $R^{e''}$ は、前記 R^d および R^e と同義であり、f''は、前記fと同義である。) を示し、nは、0～2の整数を示し、
10 R''は、第1項における定義と同義である。}

で表される部分構造である第1項ないし4項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

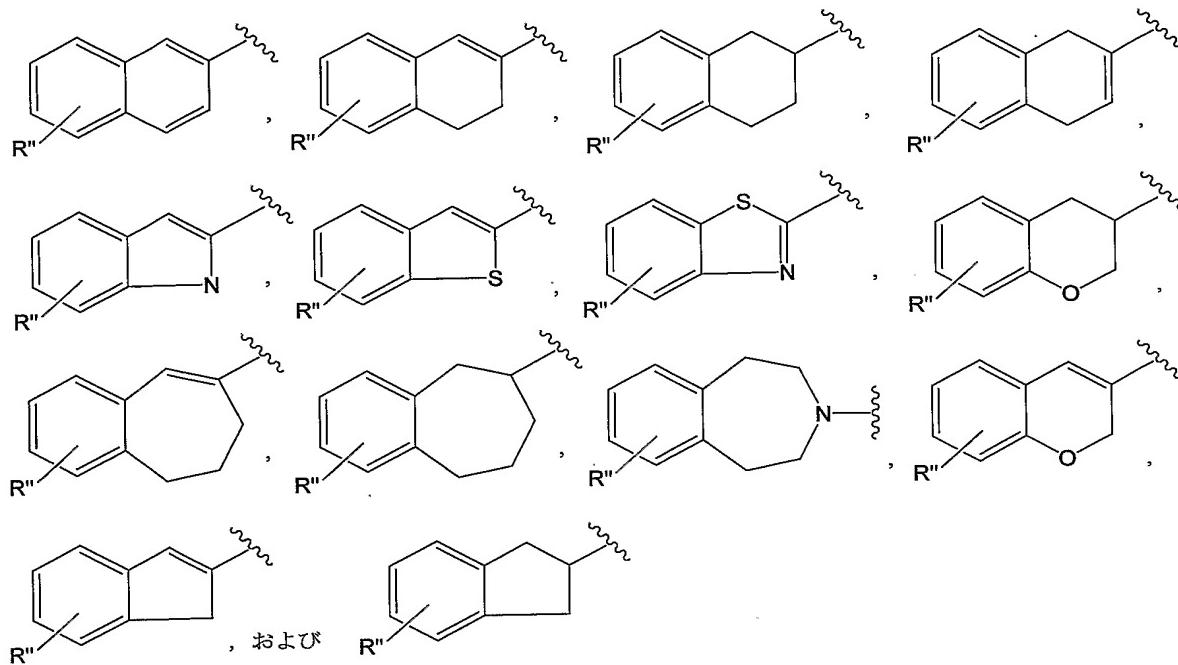
6. 下式



で表される部分構造が、下記のA群から選択される1の部分構造である第1項ないし5項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれら

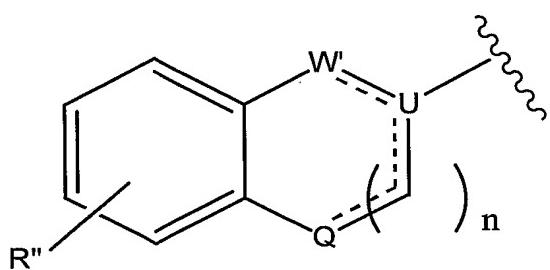
の水和物。

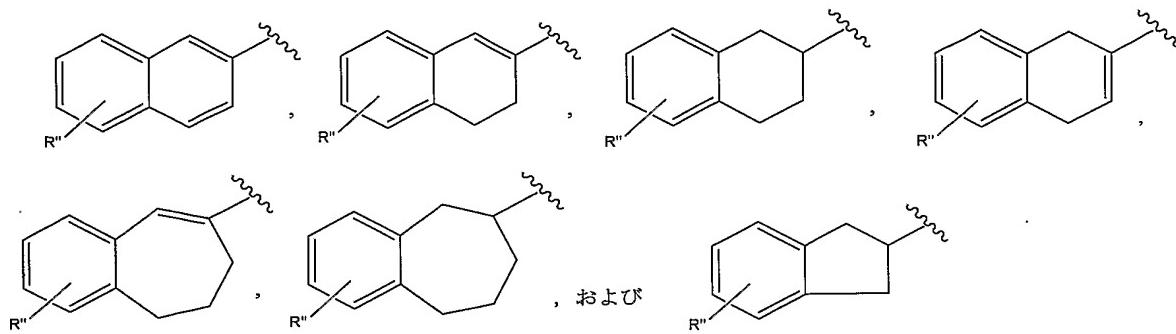
A群：



5 (上記の群におけるR'')は、第1項における定義と同義である。)

7. 下式

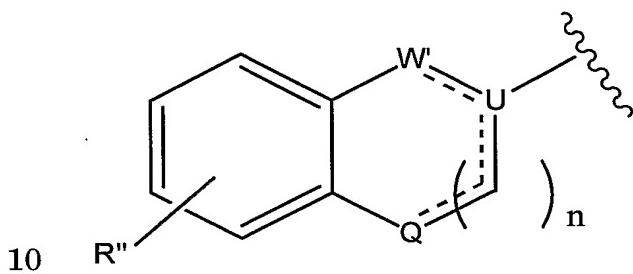




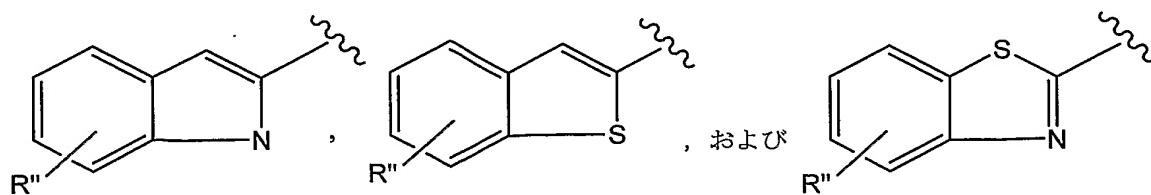
(上記の群における R'' は、第 1 項における定義と同義である。)

- 5 からなる群から選択される 1 の部分構造である第 1 項ないし 5 項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. 下式



で表される部分構造が、



(上記の群におけるR'は、第1項における定義と同義である。)

からなる群から選択される1の部分構造である第1項ないし5項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5

9. 一般式(I)における部分構造-W-L-が、単結合、-CR^dX-(CH₂)_q- (R^d、X、およびqは、第1項における定義と同義である。)、-C≡C-、または-CH=CH-である第1項ないし4項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

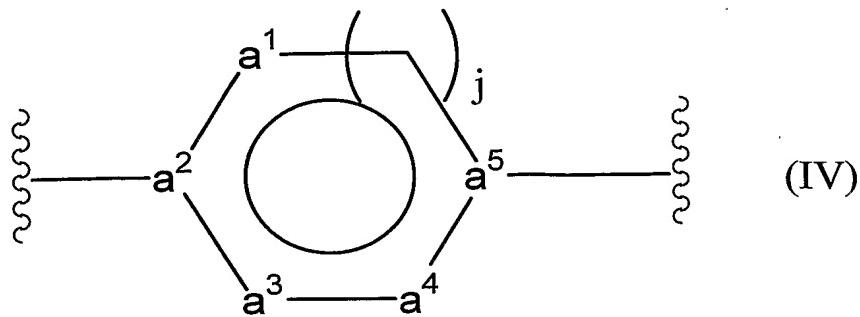
10. 一般式(I)における部分構造-W-L-が、単結合、-CH₂CH₂-、または-CH=CH-である第1項ないし4項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15

11. Aが、単結合、置換基を有していてもよい二価の5~6員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい5~6員ヘテロアリーレン基、置換基を有していてもよい二価の5~6員炭素環式基、または置換基を有していてもよいフェニレン基である第1項ないし10項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

12. Aが、置換基を有していてもよい5~6員ヘテロアリーレン基または置換基を有していてもよいフェニレン基であって、該5~6員ヘテロアリーレン基または該フェニレン基を構成する環が、下式(IV)



(式中、jは0または1を示し、 a^1 、 a^3 、および a^4 はそれぞれ独立して
 $-CH=$ 、 $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ を示し、 a^2 および a^5
 は $>C=$ を示す。)

5 で表される環である第1項ないし10項のうち何れか一項に記載の化合物も
 しくはその塩またはそれらの水和物。

13. Aが、置換基を有していてもよいフェニレン基である第1項ないし1
 0項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

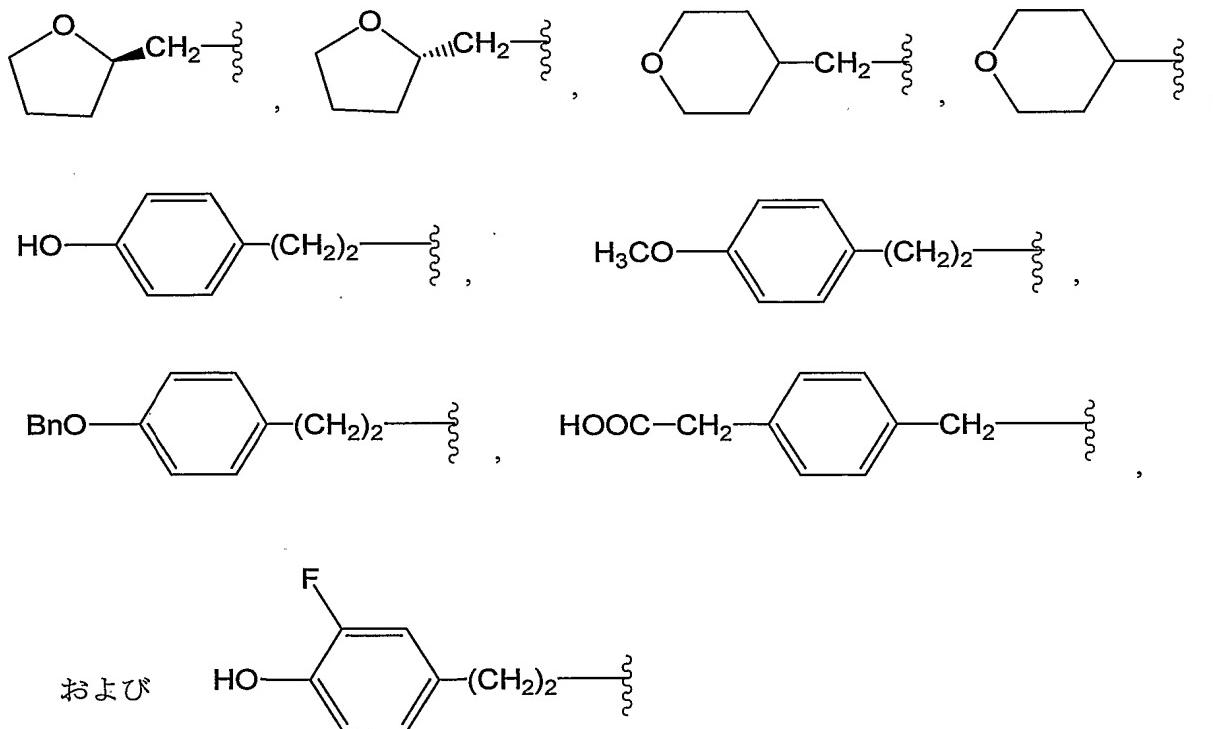
10

14. Yが、 $-(CH_2)_1-V-(CH_2)_k-$ {1およびkは0~2の整数
 を示すが、1とkとの和は0~2の整数であり、Vは、単結合、 $-(CR^fR^g)_g-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^c-$ 、または $-C(=O)-NR^c-$ (R^c および g は、第1項における定義と同義である。) を示す。} であ
 る第1項ないし13項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩または
 それらの水和物。

15. 一般式(I)における部分構造 $-T-Z-$ が、単結合または $-T-V'$
 - {Tは、単結合またはC1-C4アルキレン基を示し、V'は、単結合、
 20 $-(CR^fR^g)_g$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-CH_2-O-$ 、
 または $-NR^c-$ (R^f 、 R^g 、 R^c 、および g は第1項における定義と

同義である。) を示す。} である第 1 項ないし 14 項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

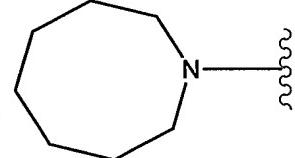
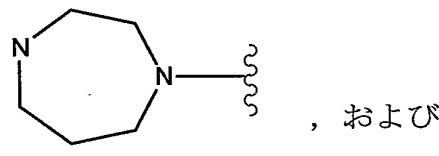
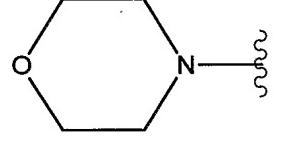
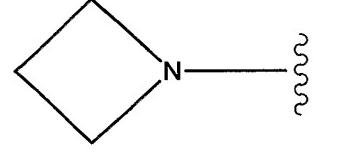
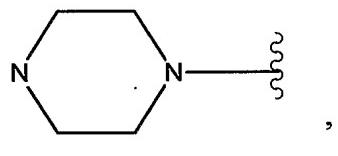
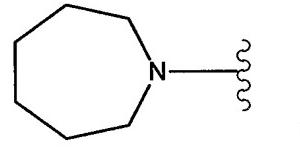
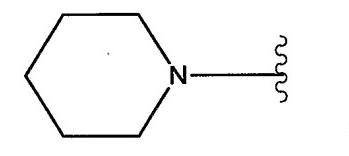
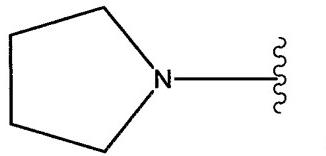
16. R^aおよびR^bがそれぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、
 5 n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、
 t e r t-ブチル基、ベンジル基、フェネチル基、シクロプロピルメチル基、
 10 2-フルオロエチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、
 2-メチルチオエチル基、2-エトキシエチル基、2-ピリジルメチル基、
 3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、シクロプロピル基、シクロ
 ブチル基、シクロヘキシル基、アリル基、フェニル基、t e r t-ブロトキシ
 15 カルボニル基、または下記の群から選ばれる一の基である第 1 項ないし 15
 項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



17. R^a および R^b が、 R^a および R^b に隣接している窒素原子とともに、置換基を有してもよい4～10員の単環、二環、またはスピロ環を形成している第1項ないし15項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5

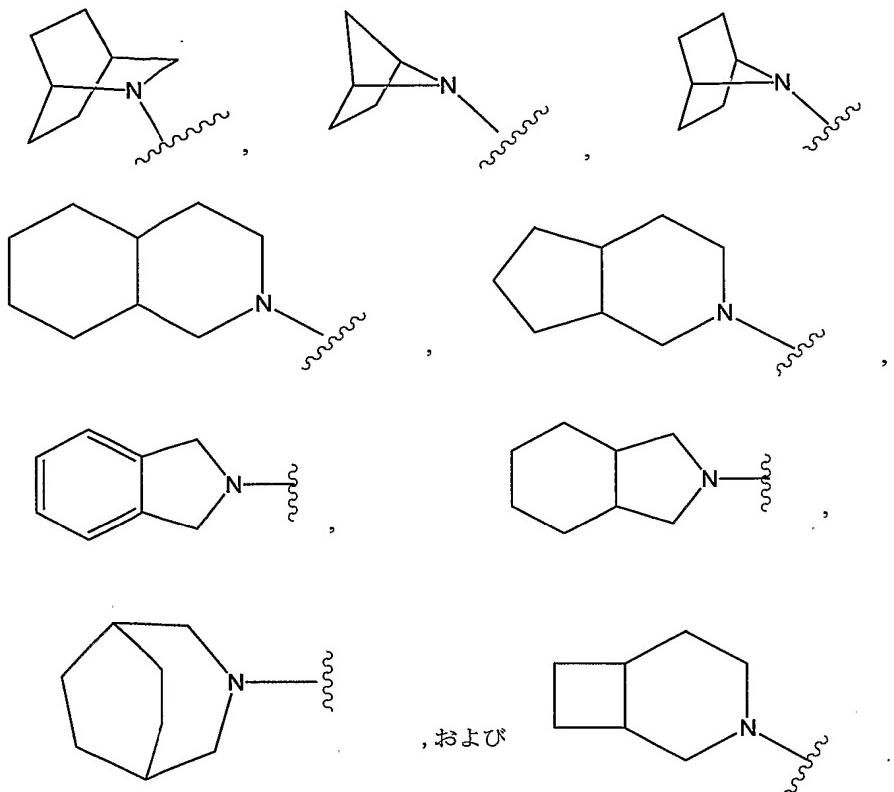
18. R^a および R^b が、 R^a および R^b に隣接している窒素原子とともに、下記の群から選ばれる1の部分構造を形成している第1項ないし15項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



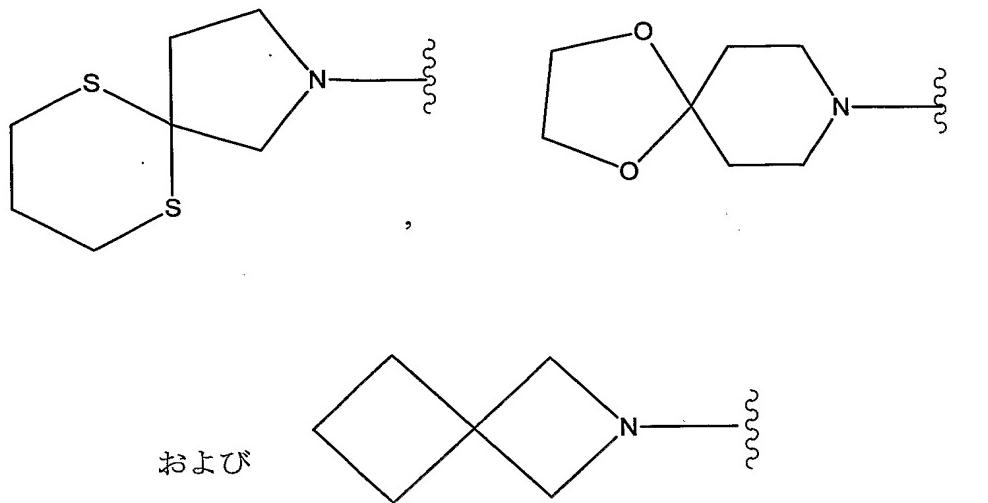
10

19. R^a および R^b が、 R^a および R^b に隣接している窒素原子とともに、下記の群から選ばれる1の部分構造を形成している第1項ないし15項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15



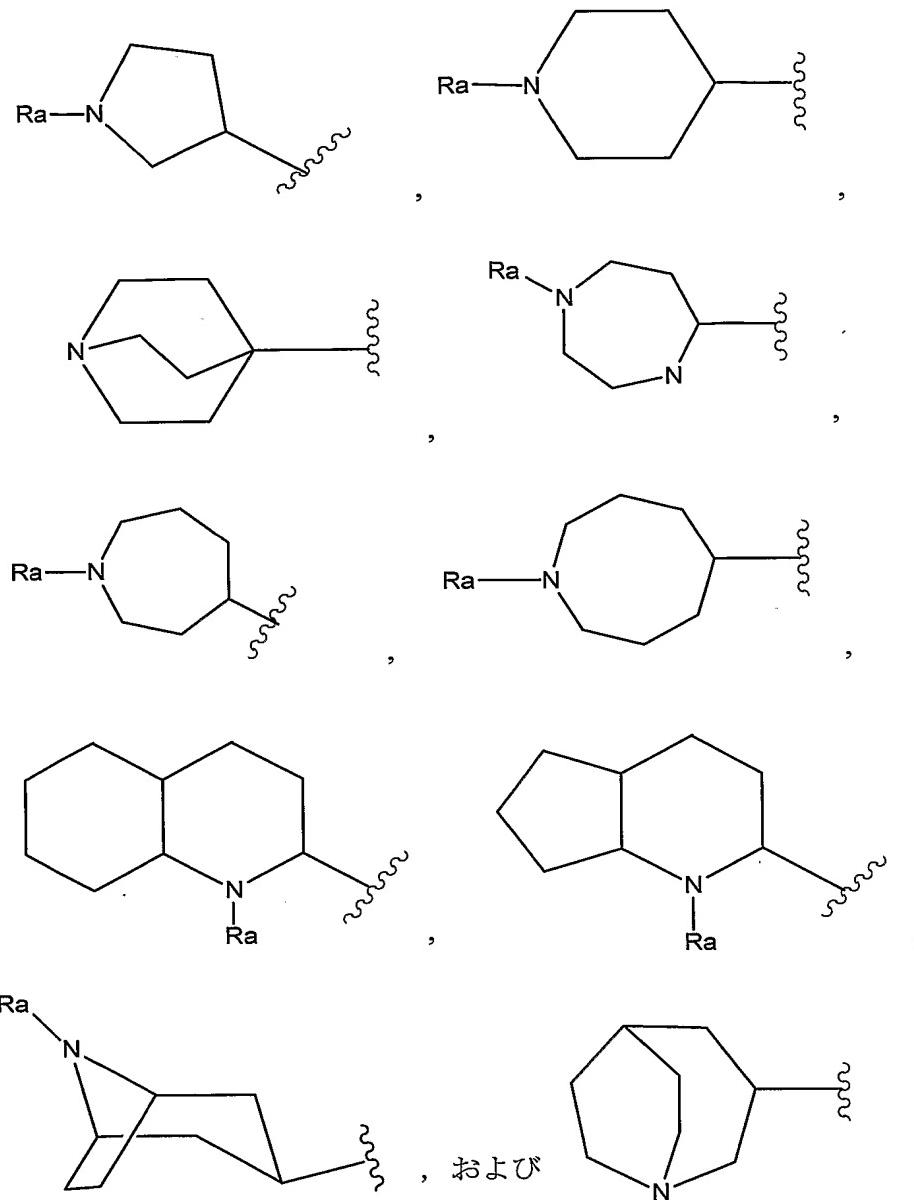
20. R^a および R^b が、 R^a および R^b に隣接している窒素原子とともに、下記の群から選ばれる 1 の部分構造を形成している第 1 項ないし 15 項のうち
5 何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



21. R^a および／または R^b がTと結合し、 R^a および R^b が結合している窒素原子とともに、置換基を有していてもよい5～10員の単環もしくは二環を形成している第1項ないし20項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. R^b がTと結合し、 R^a および R^b が結合している窒素原子とともに、下記の群から選ばれる1の部分構造を形成している第1項ないし20項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

969

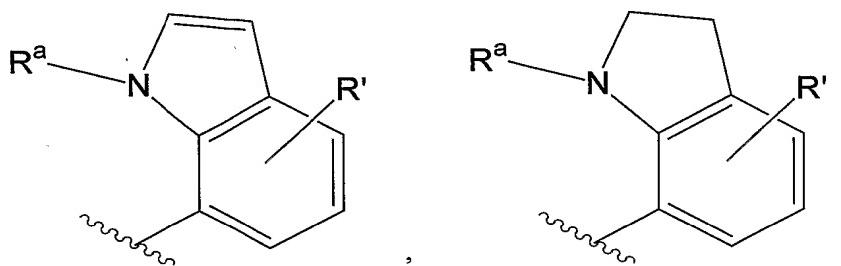


(上記の群における R^a は、第 1 項における定義と同義である。)

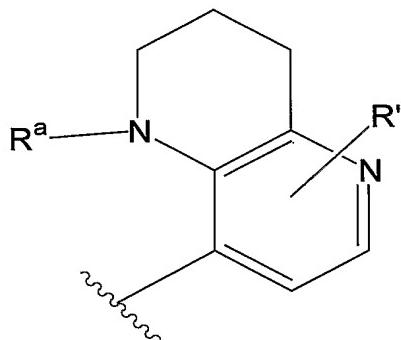
23. T、Z、A および Y がいずれも単結合であって、 R^a または R^b が、環
5 G を構成する原子と結合して、置換基を有してもよく、環の一部が飽和であ
っても不飽和であってもよく、1~2 のヘテロ原子を有してもよい 5~8 員
環を形成している第 1 項ないし 22 項のうち何れか一項に記載の化合物もし
くはその塩またはそれらの水和物。

24. R^bが、環Gを構成する原子と結合して、下記の群から選ばれる1の部分構造を形成している第1項ないし23項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5

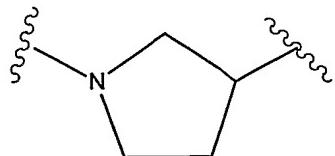


および



(上記の群におけるR^aおよびR'は、第1項における定義と同義である。)

25. Wが、単結合、—(CR^dR^e)_f—CHX—、—CR^d=CX—、—C
10 ≡C—、—N=CX—(R^d、R^e、Xおよびfは第1項における定義と同義
である。)、または下式



で表される基である第1項ないし23項のうち何れか一項に記載の化合物も

しくはその塩またはそれらの水和物。

26. 第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

5

27. 第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

28. 第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩
10 またはそれらの水和物を含有する選択的エストロゲン受容体モジュレーター。

29. 第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、エストロゲン依存性の、精神症状、中枢神経疾患、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、乳癌、
15 子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、膣乾燥、または筋肉量減少の予防および／または治療剤。

30. 第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、エストロゲン依存性の、アルツハイマー病もしくは脳血管性痴呆症を含む痴呆症状を呈する中枢神経疾患の予防および／または治療剤。
20

31. 第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、中枢神経系、骨組織および脂質代謝において、エストロゲン様作用を示し、および／または生殖器および乳腺において、エストロゲン拮抗作用を示すエストロゲン受容体モジュレーター。
25

32. エストロゲン依存性精神症状、中枢神経疾患、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、
5 膣乾燥、または筋肉量減少の予防および／または治療剤の製造のための、第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

33. 哺乳動物に第1項ないし25項のうち何れか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする該哺乳動物におけるエストロゲン依存性の、精神症状、中枢神経疾患、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、
10 膣乾燥、または筋肉量減少の予防および／または治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C215/74, 215/78, 217/14, 217/58, 217/80, C07C217/84, 217/94, 219/34, 229/34, 235/56, 271/16, 323/25, C07F7/10, C07D209/08, 209/44, C07D213/36, 223/04, 223/16,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C215/74, 215/78, 217/14, 217/58, 217/80, C07C217/84, 217/94, 219/34, 229/34, 235/56, 271/16, 323/25, C07F7/10, C07D209/08, 209/44, C07D213/36, 223/04, 223/16,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/32631 A2 (Rutgers, the State University of New Jersey), 10 May, 2001 (10.05.01), & EP 1228045 A2 & JP 2003-513079 A	1-17
X	BARRAJA, Paola et al., Indolo[3,2-c]cinnolines with antiproliferative, antifungal, and antibacterial activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, 7(8), 1591-1596	1-17
X	EP 406734 A2 (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc.), 09 January, 1991 (09.01.91), & US 5166170 A & JP 3-44370 A	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 05 April, 2004 (05.04.04)	Date of mailing of the international search report 20 April, 2004 (20.04.04)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16808

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/66, C07D295/08, 295/12, 451/06, 213/64, C07D213/73,
207/04, A61K31/40, A61K31/136, 31/137, 31/138, 31/222,
A61K31/404, 31/439, 31/4409, A61K31/4453, 31/454, 31/55,
A61P3/06, 9/10, 15/00, 15/12, 19/10, A61P21/00, 25/00,
25/28, 35/00, A61P43/00, C07D209/38, 209/14, C07D209/30,
333/58, 333/20, A61K31/381, C07D209/48, A61K31/403,
C07D205/04, A61K31/397, C07D307/14, A61K31/341, C07D453/02,
A61K31/439, C07D451/06, C61K31/46, C07D311/58, C61K31/352,
C07D211/26, 211/14, A61K31/445, 31/4465, C07D211/46,
C07D211/58, A61K31/4468, C07D317/62, 317/66, A61K31/36

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/66, C07D295/08, 295/12, 451/06, 213/64, C07D213/73,
207/04, A61K31/40, A61K31/136, 31/137, 31/138, 31/222,
A61K31/404, 31/439, 31/4409, A61K31/4453, 31/454, 31/55,
A61P3/06, 9/10, 15/00, 15/12, 19/10, A61P21/00, 25/00,
25/28, 35/00, A61P43/00, C07D209/38, 209/14, C07D209/30,
333/58, 333/20, A61K31/381, C07D209/48, A61K31/403,
C07D205/04, A61K31/397, C07D307/14, A61K31/341, C07D453/02,
A61K31/439, C07D451/06, C61K31/46, C07D311/58, C61K31/352,
C07D211/26, 211/14, A61K31/445, 31/4465, C07D211/46,
C07D211/58, A61K31/4468, C07D317/62, 317/66, A61K31/36

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16808

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAMEL, Pierre et al., Unexpected acid-catalyzed rearrangement of certain 3-(arylthio)indoles to 2-(2-aminophenyl)benzothiophenes, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1990, (16), 1072-1074	1-17
X	REDDY, Y. Padma et al., Synthesis of indazolo [2,3-a]quinolines, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1988, 27B(6), 563-564	1-17
X	JP 3-24069 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 February, 1991 (01.02.91), Pages 1 to 3 (Family: none)	1-17
X	EP 226508 A1 (SANOFI), 24 June, 1987 (24.06.87), & FR 2590899 A1	1-17
X	DE 2909754 A1 (Thomae, Dr. Karl, GmbH.), 18 September, 1980 (18.09.80), (Family: none)	1-17
A	WO 02/16316 A1 (AKZO NOBEL N.V.), 28 February, 2002 (28.02.02), & EP 1313700 A1 & JP 2004-506712 A	1-32
A	EP 1199069 A2 (Pfizer Products Inc.), 24 April, 2002 (24.04.02), & JP 2002-179593 A & US 2002/128276 A1 & US 2003/125319 A1	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP03/16808**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 33

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 33 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C07C 215/74, 215/78, 217/14, 217/58, 217/80,
 C07C 217/84, 217/94, 219/34, 229/34, 235/56,
 271/16, 323/25, C07F 7/10, C07D 209/08, 209/44,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C07C 215/74, 215/78, 217/14, 217/58, 217/80,
 C07C 217/84, 217/94, 219/34, 229/34, 235/56,
 271/16, 323/25, C07F 7/10, C07D 209/08, 209/44,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/32631 A2 (Rutgers, the State University of New Jersey) 2001.05.10 & EP 1228045 A2 & JP 2003-513079 A	1-17
X	BARRAJA, Paola et al., Indolo[3,2-c]cinnolines with antiproliferative, antifungal, and antibacterial activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, 7(8), 1591-1596	1-17
X	EP 406734 A2 (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc.) 1991.01.09 & US 5166170 A & JP 3-44370 A	1-17

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 05.04.2004	国際調査報告の発送日 20.4.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許序審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦	4H 8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C(続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	HAMEL, Pierre et al., Unexpected acid-catalyzed rearrangement of certain 3-(arylthio) indoles to 2-(2-aminophenyl)benzothiophenes, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1990, (16), 1072-1074	1-17
X	REDDY, Y. Padma et al., Synthesis of indazolo[2, 3-a]quinolines, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1988, 27B(6), 563-564	1-17
X	JP 3-24069 A(キッセイ薬品工業株式会社)1991. 02. 01 第1-3頁 (ファミリーなし)	1-17
X	EP 226508 A1(SANOFI)1987. 06. 24 & FR 2590899 A1	1-17
X	DE 2909754 A1(Thomae, Dr. Karl, G. m. b. H.)1980. 09. 18 (ファミリーなし)	1-17
A	WO 02/16316 A1(AKZO NOBEL N.V.)2002. 02. 28 & EP 1313700 A1 & JP 2004-506712 A	1-32
A	EP 1199069 A2(Pfizer Products Inc.)2002. 04. 24 & JP 2002-179593 A & US 2002/128276 A1 & US 2003/125319 A1	1-32

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第 1 ページの 2 の続き）

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 3 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、P C T 17 条(2)(a)(i) 及び P C T 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第 1 ページの 3 の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

I n t . C 1⁷ C07D213/36, 223/04, 223/16, 277/66,
C07D295/08, 295/12, 451/06, 213/64,
C07D213/73, 207/04, A61K31/40,
A61K31/136, 31/137, 31/138, 31/222,
A61K31/404, 31/439, 31/4409,
A61K31/4453, 31/454, 31/55,
A61P3/06, 9/10, 15/00, 15/12, 19/10,
A61P21/00, 25/00, 25/28, 35/00,
A61P43/00, C07D209/38, 209/14,
C07D209/30, 333/58, 333/20,
A61K31/381, C07D209/48,
A61K31/403, C07D205/04,
A61K31/397, C07D307/14,
A61K31/341, C07D453/02,
A61K31/439, C07D451/06
A61K31/46, C07D311/58,
A61K31/352, C07D211/26, 211/14,
A61K31/445, 31/4465, C07D211/46,
C07D211/58, A61K31/4468,
C07D317/62, 317/66, A61K31/36

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

I n t . C 1⁷ C07D213/36, 223/04, 223/16, 277/66,
C07D295/08, 295/12, 451/06, 213/64,
C07D213/73, 207/04, A61K31/40,
A61K31/136, 31/137, 31/138, 31/222,
A61K31/404, 31/439, 31/4409,
A61K31/4453, 31/454, 31/55,
A61P3/06, 9/10, 15/00, 15/12, 19/10,
A61P21/00, 25/00, 25/28, 35/00,
A61P43/00, C07D209/38, 209/14,
C07D209/30, 333/58, 333/20,
A61K31/381, C07D209/48,
A61K31/403, C07D205/04,
A61K31/397, C07D307/14,
A61K31/341, C07D453/02,
A61K31/439, C07D451/06
A61K31/46, C07D311/58,
A61K31/352, C07D211/26, 211/14,
A61K31/445, 31/4465, C07D211/46,
C07D211/58, A61K31/4468,
C07D317/62, 317/66, A61K31/36